Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. W a c h s m u t h

B r a u c h b a r k e i t v o n T e t r a c y c l i n

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Josef Hildenbrand

aus Würzburg

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543524_0065

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. W a c h s m u t h

B r a u c h b a r k e i t v o n T e t r a c y c l i n

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Josef Hildenbrand

aus Würzburg

Würzburg 1956

Tag der mündl. Prüfung:
25. Juli 1956

Referent: Privatdozent Dr. F. H o l l e

Korreferent: Professor Dr. W. W a c h s m u t h

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Chemisch-physikalische Eigenschaften von Tetracyclin	1
Stabilität von Tetracyclin	2
Bakteriologische Wirksamkeit in vitro	3
Erkenntnisse für therapeutische Brauchbarkeit aus den in-vitro Bestimmungen	8
Optimale Dosierung, die sich aus in-vitro Bestimmungen ergibt	10
Resorption und Ausscheidung von Tetracyclin in Körperflüssigkeiten	14
Richtlinien für optimale Tetracyclindosierung	23
Parenterale Verabreichung von Tetracyclin	24
Ausscheidung von Tetracyclin in Pleuraexsudate	31
Übertritt von Tetracyclin in den Liquor	33
Klinische Erfahrungen mit Tetracyclin	38
Diskussion der klinischen Erfahrungen mit Tetracyclin	40
Zusammenfassung	53
Literaturangabe	55

Brauchbarkeit von Tetracyclin

Seit 1948 wird Chlorotetracyclin (Aureomycin), ein sehr wirksames Antibioticum, aus streptomyces aureofaciens gewonnen. Dieses Antibioticum erwies sich als vorzüglich geeignet zur Bekämpfung der meisten durch grampositive und gramnegative Bakterien, sowie durch große Viren und Rickettsien bedingten Erkrankungen. Doch blieben in Bezug auf seine Stabilität in Lösungen und gegen Hitze noch einige Wünsche offen. Besonders bei der intravenösen Anwendung, die wegen Unverträglichkeitserscheinungen bei oraler Anwendung manchmal nicht zu umgehen ist und bei größeren Infusionen macht sich dieser Nachteil störend bemerkbar. Dasselbe gilt für Terramycin (Oxytetracyclin), ein ebenso wirksames und erprobtes Antibioticum. So wurden denn schon bald, nachdem die Grundformel der beiden Antibiotica von Waller, Hochstein und Stephens aufgeklärt worden war, Versuche unternommen, ein noch stabileres und haltbareres Präparat zu gewinnen. Es lag nun nahe, die chemische Grundsubstanz des Oxy- und Chlorotetracyclins, das reine Tetracyclin, auf seine Wirksamkeit zu prüfen. Im Okrober 1953 wurde dann erstmalig auf der Antibioticatagung der American Food and Drug Administration über die chemischen und bakteriologischen sowie über die klinischen Eigenschaften von Tetracyclin berichtet.

Chemisch-physikalische Eigenschaften von Tetracyclin (1)

Tetracyclin ist chemisch die Grundsubstanz der beiden schon länger bekannten Antibiotica Aureomycin und Terramycin. Es läßt sich aus Aureomycin (Chlorotetracyclin) durch Reduktion des Chlor atoms gewinnen. Ferner kann Tetracyclin fermentativ aus einer Streptomycesart gewonnen werden. Es stellt eine amphotere Verbindung dar und bildet dementsprechend mit Säuren als auch mit Basen Salze. Therapeutisch kann es sowohl als Hydrochlorid als auch in basischer Form verwendet werden. Zwischen beiden Formen läßt sich kein Unterschied feststellen.

Tetracyclin ist in Wasser gut löslich. Es ist optisch stark aktiv: $\frac{25}{D} = -257,9^{o}$.

Stabilität von Tetracyclin

1953 berichteten B o h o n o s , D o r n b u s h , F e l d m a n n und Mitarb. (2) auf der amerikanischen Antibioticatagung der Food and Drug Administration unter anderem auch über von ihnen ausgeführte Stabilitätsversuche an Tetracyclin. Es wurde die Aktivität von Tetracyclin (und zum Vergleich Oxy- und Chlorotetracyclin) bestimmt, die nach Bebrütung bei 37°C von einer phosphatgepufferten Lösung bei verschiedenen PH-Werten erhalten bleibt. In anderen Bestimmungsreihen wurde die Hitzebeständigkeit der drei Antibiotica ebenfalls verglichen. Zusammenfassend kamen die genannten Autoren zu folgendem Ergebnis: Bei 37°C und PH 8 zeigt sich Oxytetracyclin am beständigsten, während unter diesen Bedingungen Chlorotetracyclin sich als am unbeständigsten erwies. Bei PH 7 jedoch war Tetracyclin deutlich stabiler. Bei Erhitzen über 15 Min. auf über 100° C verminderte sich seine Wirksamkeit über einen großen PH-Bereich am wenigsten. Bei einem PH-Wert von 2,5 zeigte es sich gegen Hitze viel haltbarer als bei höheren Werten. Wenn das Antibioticum längere Zeit in schwach alkalischer oder in neutraler Lösung gehalten wurde, zeigte sich bald ein sehr starker Wirkungsverlust. Aus diesem raschen Abbau der Wirksamkeit ergibt sich, daß den in vitro Testungen mit ihren langen Beobachtungszeiten keine andere Bedeutung zukommt als festzustellen, ob ein Antibioticum eine Wirkung auf Bakterien, Viren oder Rickettsien hat oder nicht.

Die Änderung der Aktivität von Tetracyclin bei verschiedenen Temperaturen wurde von A r t h u r E n g l i s h , W r i g h t und Mitarb. (3) bei verschiedenen PH-Werten untersucht.

Bei einer Temperatur von -20° zeigte sich in allen PH-Bereichen nach 144 Stunden noch volle Wirksamkeit.

Bei 10°C zeigte sich lediglich nach 72 und 144 Stunden bei einem PH-Wert von 8,5 eine geringe Abschwächung.

Bei 22°C zeigte sich nach 24 Stunden keine Minderung, während nach 48 Stunden ein Wirksamkeitsverlust bei PH 8,5 und nach 72

und 144 Stunden auch bei PH 7 merkbar wurde.

Bei 37°C war im Bereich von PH 7 und PH 8,5 nach 144 Stunden kaum mehr eine Wirkung feststellbar; schon nach 24 Stunden zeigte sich in diesem Bereich meßbarer Wirksamkeitsverlust. Eine ähnliche Untersuchung mit Oxy- und Chlorotetracyclin ergab eine deutliche Überlegenheit gegenüber Chlorotetracyclin bei etwa gleichartigem Verhalten von Oxytetracyclin.

In einer weiteren Arbeit bestimmten F i n l a n d , E l m e r , P u r c e l u.a. (4) die Stabilität von Tetracyclinlösungen und von Tetracyclin im Plasma von mit diesem Antibioticum behandelten Personen, unter Bedingungen, denen sie in Kliniken und bakteriologischen Laboratorien ausgesetzt sind.

Bei einer Temperatur von -25°C behielten die Lösungen ihre Aktivität über 6 Wochen unverändert bei. Bei 5°C zeigten die Lösungen von Chlorotetracyclin merkbare Abnahme der Wirksamkeit nach 24 - 48 Stunden während die Aktivität von Tetracyclin nach 3 Wochen noch unvermindert war. Ähnliche Beobachtungen wurden mit dem Serum von mit Tetracyclin behandelten Personen gemacht. A r t h u r , E n g l i s h und Mitarb. (3) konnten bei Antibioticakonzentrationen von 1-20% ebenfalls keine Änderung der antibakteriellen Wirksamkeit durch das Serum feststellen. Weitere Untersuchungen von L ü t z e n k i r c h e n und S c h o o g (5) über die Hitzebeständigkeit sind später in anderem Zusammenhang erwähnt.

Aus dieser größeren Beständigkeit von Tetracyclin ergeben sich besondere Vorteile für die intravenöse oder intramuskuläre Injektion, sowie für Infusionen. Diese sind jetzt sogar über einen Zeitraum von 24 Stunden möglich.

Bakteriologische Wirksamkeit in vitro

Die nahe chemische Verwandtschaft ließ auch bakteriologisch und klinisch weitgehende Ähnlichkeit von Tetracyclin, Aureomycin und Terramycin erwarten. Und in der Tat zeigte sich in zahlreichen vergleichenden Untersuchungen weitgehende Übereinstimmung.

Die ersten derartigen Berichte wurden 1953 von B o h o n o s , D o r n b u s h , F e l d m a n n und Mitarb. (2) auf

der Antibioticatagung der American Food and Drug Administration herausgegeben. Da schon vorher mehrfach angegeben worden war, daß die Ergebnisse der in vitro Untersuchungen eines Antibioticums merklich von den experimentellen Untersuchungsmethoden beeinflußt würden, hielten sie es für notwendig zu untersuchen, wie sich die 3 Verbindungen in verschiedenen Standardtesten verhalten würden. Die Ergebnisse des Agar-Diffusionstestes sind in Tabelle 1 auf S. 6 angegeben. Bei diesen Versuchen wurde die Agar-Lochplattenmethode angewandt.Bei Streptococcus pyogenes C 203 war der Träger Herz-Hirn-Aufschwemmungsagar. Nähragar wurde bei allen Kulturen mit Ausnahme der Mycobakterien benutzt. Für diese Kultur wurde er mit 5% Glycerin ergänzt. In jedes Loch wurde 0,2 ccm einer Antibioticalösung von 100 γ /ccm gegeben und die Platte bei 37° bebrütet.

Bei Testungen bei PH 7,8 zeigten die drei Antibiotica ebenfalls ungefähr die gleiche Aktivität. Bei PH 6,0 jedoch war Chlorotetracyclin wesentlich aktiver als die beiden anderen Verbindungen.

Es ist bemerkenswert, daß bei niedrigeren PH-Werten alle Antibiotica kleinere Hemmhöfe erzeugten. Genaue quantitative Vergleiche konnten jedoch nicht angegeben werden, da der Kurvenverlauf mit dem Antibioticum und der Kultur differierte. (Vergleiche auch die allgemeinen Bemerkungen über in vitro Vergleiche am Schlusse dieses Kapitels.)

Im allgemeinen war, um 1 mm Differenz der Hemmhöfe zu erreichen, eine Änderungen der Antibioticakonzentration um das 2-3 fache notwendig. Die relativ erhöhte Aktivität von Chlorotetracyclin bei pH 8 kommt wohl durch eine Verzögerung der rascheren Zerstörung dieses Antibioticums zustande. Bei niedrigen Konzentrationen erzeugte im allgemeinen Chlorotetracyclin die größten Hemmhöfe. Bei größeren Konzentrationen wurden größere Hemmhöfe durch Tetracyclin oder Oxytetracyclin hervorgerufen.

Bei weiteren Untersuchungen, bei denen die durch das Bakterienwachstum hervorgerufene Trübung als Vergleichsmaßstab diente, wurde Herz-Hirn-Aufschwemmung als Träger verwendet. Bebrütung bei 37°C. Die Trübung wurde kalorimetrisch bestimmt. Die Prozente der Lichtdurchlässigkeit wurden mit der Konzentra-

tion des Antibioticums verglichen und die Werte, die notwendig waren, um halbe Hemmung zu erzielen, bestimmt. Hier wiesen die drei Antibiotica ähnliche Aktivität auf. Aber der relative Wert änderte sich in Abhängigkeit der Zeit nach welcher abgelesen wurde. Bei kurzen Bebrütungszeiten war im allgemeinen Chlorotetracyclin mehr, bei ausgedehnterer Bebrütung weniger aktiv.

Nach ausgedehnter Bebrütung zeigten Kulturen von Röhrchen mit teilweiser Hemmung dieselbe Empfindlichkeit wie ursprünglich. Folglich kann diese Erscheinung nicht durch teilweise entstandene Resistenz bedingt sein.

Von denselben Untersuchern wurde in anderen Testreihen die Agar-Ausstrichmethode angewandt. Auf nähere Einzelheiten der Ergebnisse dieser Methode kann hier nicht eingegangen werden.

Auch D e l L o v e , S a m u e l W r i g h t und Mitarb.(6) verglichen die Wirksamkeit von Aureomycin, Terramycin und Achromycin. Die Empfindlichkeit der jeweils geprüften Erreger wurde durch die Hemmung des sichtbaren Wachstums der Keime auf Nährplatten festgestellt. Das Wachstum wurde jeweils nach 24 und nach 48 Stdn. bei Bebrütung unter 37°C abgelesen und an verschiedenen Verdünnungen diejenige Konzentration des Antibioticums bestimmt, die eben Wachstumshemmung hervorrief.

Bei 257 geprüften Bakterienstämmen zeigte sich im ganzen gleiche Empfindlichkeit gegenüber den 3 Antibiotica. Die Minimalkonzentrationen, die erforderlich waren, um das Wachstum von 2/3 der Stämme einer Art zu hindern, wichen nur mit wenigen Ausnahmen voneinander ab. Über die Hälfte aller geprüften Stämme erwiesen sich als gleich empfindlich gegen Tetracyclin und Oxytetracyclin und die restlichen verteilten sich in normaler Weise auf solche, die mehr und solche, die weniger empfindlich waren.

In anderer Versuchsanordnung wurden Wachstumskurven von Bakt. cereus und Streptococcen bestimmt. Diese verliefen für alle drei Substanzen in den ersten drei Stunden in ähnlicher Weise. Nach 12 Stdn. machte sich eine Verschlechterung für Chlorotetracyclin durch stärkeres Wachstum bemerkbar. Die größere Stabilität von Tetracyclin fand in länger anhaltender Hemmung und Beständigkeit sowie in stärker verzögertem Wachstum ihren Ausdruck.

Antibakterielles Wirkungsspektrum der Tetracycline bei Agardiffusionstest (1).

Tabelle 1 +)

Keimart	PH 7,8			PH 6,0		
	CT	OT	T	CT	OT	T
Micrococcus pyogenes var. aureus	5,6	5,2	5,5	10,1	8,4	9,0
Micrococcus pyogenes var. albus	-	0	0	0,5	-	0
Mycobakterium (ATCC 607)				12,1	9,2	9,8
Streptococcus pyogenes (C 203) (2)	12,1	11,0	11,4			
Sarcinea lutea	7,6	7,0	7,5	12,9	10,2	11,1
Bacillus cereus	7,4	7,0	7,1	12,6	10,4	10,9
Bacillus subtilis	7,6	7,2	7,0	13,7	9,8	11,9
Eberthella typhosa	2,1	2,3	2,6	5,4	4,2	4,3
Klebsiella pneumoniae	3,6	3,7	3,9	8,9	6,7	7,4
Escherichia coli (L 29)	2,6	2,2	2,4	4,3	3,8	3,8
Alcaligenes sp.(PCl 3)	3,5	2,1	2,4	6,7	4,5	5,4

Bei einzelnen Bakterien konnten gewisse Unterschiede im therapeutischen Effekt festgestellt werden. So zeigte sich Tetracyclin gegen Coli, Shigellen und Proteus etwas wirksamer, während Terramycin Pyocaneus besser beeinflußte und Staphylokokken und Enterokokken besser auf Aureomycin ansprachen.

Ähnlich berichtet W e l s c h , daß er an über 250 Stämmen deutliche Unterschiede in ihrer Empfindlichkeit gegen die Antibiotica der Tetracyclingruppe gefunden habe.

Demgegenüber erbrachten von L ü t z e n k i r c h e n und S c h o o g (5) an der Universitätshautklinik in Mainz durchgeführte Testversuche weitgehende bakterielle Übereinstimmung

---

(1) Größe der Hemmungszonen in mm, die bei der Agar-Lochmethode mit 100 /ccm erzielt werden.

(2) PH 7,4 anstatt 7,8

CT = Chlorotetracyclin, OT = Oxytetracyclin, T = Tetracyclin

+) aus: N. Bohonos, In vitro Studies with Chlorotetracyclin, Oxytetracyclin and Tetracyclin (2).

Bei diesen Versuchen wurde zunächst die Keimhemmung gegenüber Staphylococcus aureus bei Konzentrationen zwischen 100 - 1 % im Röhrchentest geprüft. Dabei erwies sich die Hemmkraft der drei Antibiotica bei verschiedenen Konzentrationen fast völlig gleich. Die gleiche Übereinstimmung ergab sich auch bei Vergleichen, bei denen die Wachstumshemmung gegenüber Staphylococcus aureus mittels des O_2 Verbrauches der Keime in der Proliferationsphase in der Warburg Apparatur gemessen wurde. In einer weiteren Versuchsanordnung wurde auf die gleiche Weise der Einfluß der drei Antibiotica auf gramnegative Keine (Bakt. coli) geprüft. Auch hier entsprach die Wirkung des Tetracyclin der seiner Derivate.

Um einen Vergleich der Hitzebeständigkeit zu erhalten, wurden die drei Antibiotica entsprechenden Prüfungen unterzogen. Dabei zeigte sich, daß Aureomycin und Terramycin im Röhrchentest wie auch bei der Messung des O_2 Verbrauches ihre antibiotischen Eigenschaften fast völlig einbüßten, während auch Achromycin nach Erhitzen seine Hemmkraft unverändert beibehält.

Von den gleichen Autoren wurden im Warburgapparat Untersuchungen über die Wirkung von Tetracyclin auf ruhende Keime ausgeführt. Es zeigte sich in den üblichen Konzentrationen keine Einwirkung. Tetracyclin wirkt also in den üblichen Konzentrationen nicht baktericid, sondern nur bakteriostatisch.

S a m u e l W r i g h t und Mitarb. (7) fanden bei entsprechenden Untersuchungen fast völlig gleiche Wirksamkeit von Tetracyclin, Chlorotetracyclin und Oxytetracyclin. Die geringen vorhandenen Unterschiede können durchaus noch als im Rahmen der Fehlerbreite der Bestimmungstechnik liegend gewertet werden.

So kommen L ü t z e n k i r c h e n und S c h o o g beim Vergleich der eigenen Ergebnisse mit den in der Literatur niedergelegten zu folgender Feststellung(5): "In Übereinstimmung mit Boothe bestätigen wir die Ähnlichkeit des Achromycins mit Aureomycin und Terramycin in Bezug auf seine antibakterielle in vitro und die therapeutische in vivo Aktivität. Darüber hinaus legen wir die Gleichheit der Wirkungsweise der drei Antibiotica fest."

In bakteriologischer Hinsicht zeigen sich lediglich in der größeren Stabilität von Tetracyclin eine Überlegenheit, bei sonst fast völlig gleichartigem Verhalten.

Es ist schon länger bekannt, daß zwischen Aureomycin und Terramycin sowie zwischen diesen beiden Substanzen und Chloramphenicol beachtliche Kreuzresistenz besteht. Daher war es von Interesse zu bestimmen, ob eine solche zwischen Tetracyclin und seinen Derivaten bzw. weiteren Antibiotica besteht. Die notwendigen Untersuchungen wurden von S a m u e l W r i g h t , und F i n l a n d (7) durchgeführt. Sie kamen zu folgendem Ergebnis: Jeder Keim wurde gegen das Antibioticum, dem er ausgesetzt worden war 16-250 mal unempfindlicher. Alle Keime zeigten auch stärkeren Widerstand gegen jedes der 2 Analogen, ungefähr gleich stark wie gegen das gleichartige Antibioticum.

Die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin, Bactracin, Polymyxin B, Neomyxin oder Erythromycin änderte sich nicht, wenn die Kulturen in achromycinhaltiger Nährlösung gezüchtet worden waren. Ganz allgemein wurde bei den meisten Bakterien eine Änderung im Wachstum von Kulturen aus antibioticafreier Nährlösung gegenüber solchen Keimen, die 20 Kulturen mit Antibioticum durchlaufen hatten, beobachtet. Dies zeigte sich vor allem in langsameren Wachstum und in kleineren Kolonien.

Erkenntnisse, die sich für die therapeutische Brauchbarkeit und die Dosierung von Tetracyclin aus den bakteriologischen Untersuchungen ergeben.

Es ist der Zweck von Untersuchungen mit einem neuen Medikament auch etwas über die therapeutische Brauchbarkeit und Anwendungsmöglichkeit zu erfahren. Um diese Frage beantworten zu können, ist in der nachfolgenden Tabelle zunächst die Empfindlichkeit eine Reihe von Bakterien gegen Tetracyclin dargestellt, wie sie von A r t h u r E n g l i s h und Mitarbeiter (3) angegeben wurde. (Vergleichende Werte für Oxytetracyclin und Chlorotetracyclin können in der entsprechenden Arbeit nachgelesen werden). Die Zahlen geben diejenigen Konzentratin an, die eben Hemmung bewirkt.

Grampositive Bakterien		Gramnegative Bakterien	
Micrococcus pyogenes aureus	0,39	Klebsiella pneumoniae	0,78
Streptococc.faecalis	0,39	Aerobakter aerogenes a	1,56
Bacillus subtilis	0,19	m	< 0,19
" anthracis	3,12	p	3,12
Diplococcus pneumoniae		Escherichia coli	1,56
Typ I	1,56	Proteus vulgaris	>100
Typ III	1,56	Pseudomonas aeruginosa	35
Typ V	1,56	Salmonella typhosa	1,56
Erysipelothrix rhusiopathia	0,39	paratyphi A	1,56
Corynebakt.diphtherica	6,25	paratyphi B	1,56
Corynebakt.pseudodiphtericum	0,19	Brucella bronchiseptica	0,39
" xerosa	6,25	Listeria monocytogenes	1,56
Clostridum perfringens	0,31	Neisseria gonorrheae	1,56
" sporogenes	0,62	" catarrhalis	1,56
" tetani	0,31	" meningititis	3,12
Mycobakterium sp.	0,15	Hemophilus influenzae B	0,39
" phlei	0,15	Sigella sonnei	1,56
" smegmatis	0,15	Candita albicans	> 100
" ranae	0,15		
" buryricum	0,15		
" berolinenses	0,15		

Nach dieser Übersicht sind alle grampositiven Bakterien mit Ausnahme von zwei Arten Corynebakterien als empfindlich gegen Tetracyclin in Konzentrationen zwischen 0,312 bis 1,56 γ /ccm anzusehen. Corynebakterien diphtherica und xerosa waren am unempfindlichsten. Zur Hemmung waren 6,25 γ /ccm notwendig. Gegen gramnegative Bakterien erwies sich Tetracyclin in Konzentrationen zwischen 0,39 bis 3,12 γ /ccm als wirksam. Gegen die Proteusarten (Minimalkonzentration um eine Hemmung zu erzielen > 100) und gegen Pseudomonas aeruginosa war es nur beschränkt wirksam.

Tetracyclin zeigte keine Aktivität gegen solche Micrococcus aureus pyogeneus varus Arten, die gegen Oxytetracyclin oder Chlorotetracyclin oder gegen diese beiden Antibiotica und einige oder alle anderen Antibiotica resistent sind.

Gegen pathologische Pilze hat Tetracyclin, wie in der oben erwähnten Zusammenstellung ebenfalls gezeigt ist, keine merkliche Wirkung.

Optimale Dosierung, die sich aus den in-vitro-Bestimmungen ergibt.

Die zur Hemmung der meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien notwendigen Konzentrationen werden, wie aus den später erörterten Untersuchungen hervorgeht, auch in ausgesprochen ungünstigen Fällen bei einer Dosierung von 250 mg alle 6 Stunden am dritten Behandlungstag sicher erreicht. Bei Infektionen mit Bakt. Neissera meningitis, Bacillus anthracis und Aerobakter aerogenes empfiehlt sich eine Dosierung von 500 mg alle 6 Stunden, da die Hemmkonzentration zwar in den meisten Fällen auch bei einer Dosierung von 250 mg alle 6 Stunden überschritten, in ungünstigen Fällen jedoch nicht immer erreicht wird. Ebenso erscheint es in manchen Fällen, in denen eine schnelle Wirkung erwünscht ist, angebracht, eine Dosierung von 500 mg alle 6 Stunden zu wählen, da bei ungünstigen Verhältnissen diejenige Konzentration, die zur Hemmung der relativ weniger gut ansprechenden Bakterien notwendig ist, manchmal erst am dritten Tag erreicht wird. Bei Infektionen mit Corynebakt. diphtherica und xerosa werden die zur Hemmung notwendigen Konzentrationen bei einer Dosis von 500 mg alle 6 Stunden am dritten Behandlungstag zwar meistens, jedoch nicht in allen Fällen erreicht.

Nach M i n i e r i und Mitarb.(28) liegt die Empfindlichkeit von 23 verschiedenen Arten von Keimen zwischen 0,147 und 1,17 γ/ccm, während die Gruppe der Typhus- und Ruhrerreger sowie Proteus und Aerobakter erst zwischen 2,34 und 3,12 γ /ccm gehemmt werden. Diese Werte entsprechen den von English und Mitarb. angegebenen, mit Ausnahme der bei den Proteusarten gefundenen Werte. Für Proteusarten wird von English im Gegensatz zu Minieri nur geringe Empfindlichkeit gegen Tetracyclin angegeben. Mit dieser Ausnahme ergibt sich hieraus dieselbe Dosierung, die oben angegeben wurde.

Bei bakteriologischen Untersuchungen zeigte sich in letzter Zeit in zunehmendem Maße, daß die in vitro bei verschiedenen Testmethoden gewonnenen Werte häufig nicht übereinstimmen. Ebenso widersprechen oft die klinischen Ergebnisse den aus in-vitro-Versuchen erwarteten. Mehrere Arbeiten berichteten über zufällige oder bewußte Anwendung eines nach dem Testergebnis ungeeigneten Antibioticums. So erzielte z.B. W e b e r (8) gute Erfolge mit Penicillinanwendung bei Krankheitserregern, die bei in-vitro-Testen absolute Resistenz zeigten. K e l l n e r , H a l f r a p und J e n s e n (8) fanden bei Pyurin und eitrigen Otitiden dem klinischen Verlauf widersprechende Testresultate. In einer Gemeinschaftsarbeit mehrerer bakt. Institute und der I. Med. Abtl. des allgemeinen Krankenhauses St. Georg in Hamburg versuchten Otto F e n n e r , Lothar H a l l m a n n, Herbert H e i g n e r , Hans L o d e n k ä m p e r , Lotte L u d w i g und Kurt M u l l i (11) diesem Problem nachzugehen und dessen Ursache aufzufinden. Die Untersuchungen wurden mit Aureomycin durchgeführt, weil gerade bei diesem Antibioticum die Werte am stärksten divergierten. Es wurde die durch verschiedene Testverfahren ermittelte Empfindlichkeit von Escherichia coli Stämmen gegen Aureomycin ermittelt. Auf die einzelnen Untersuchungsmethoden und deren Ergebnisse sowie die im einzelnen gefundenen Ursachen für die erwähnte Diskrepanz der Testmethoden kann hier nicht näher eingegangen werden. Sie können aus den entsprechenden Arbeiten entnommen werden. Hier sind lediglich die Schlußfolgerungen dieser Untersuchungen zusammengefaßt, soweit sie auch für die Beurteilung von Tetracyclin aus bakt. Untersuchungen von Interesse sind:

1.) Das Resultat aus den verschiedenen in-vitro-Testmethoden, das an 50 bei niedrigen Aureomycin-Konzentrationen resistenten Coli-Stämmen erzielt wurde, zeigte, daß das Testergebnis von verschiedenen Faktoren abhängig ist und zwar von der angewandten Methode, von der Diffusion des Antibioticums in halbfeste Körper, von der Latenzphase der Bakterien und den chemischen und pharmakologischen Eigenschaften des Antibioticums.

In-vitro-Teste haben nur dann einen Sinn, wenn sie unter immer gleichen Versuchsbedingungen und mit der gleichen Methode durchgeführt werden.

2.) Der in-vitro-Test für Antibiotica läßt nur eine qualitative Unterscheidung antibioticaempfindlicher und unempfindlicher Stämme zu. Der Versuch einer quantitativen Austestung erscheint nicht möglich, weil der Vergleich der verschiedenen Testmethoden völlig unterschiedliche quantitative Werte von ein und demselben Antibioticum ergibt.

3.) Da zwischen den 3 Tetracyclinen, Aureomycin, Terramycin und Tetracyclin Kreuzresistenz besteht, genügt es, wenn als Prototyp der Tetracycline nur eine, nämlich die stabilste dieser Verbindungen getestet wird. Auf Grund der Erfahrungen ist hierzu Tetracyclin (Achromycin) am geeignetsten.

4.) Die Möglichkeit, von dem Ergebnis des in-vitro-Testes auf die in-vivo Wirksamkeit eines Antibioticums zu schließen, ist nur unter bestimmten Bedingungen zulässig. Darüber hinaus sagt der in-vitro-Test nichts über die Wirkung des Antibioticums am Ort der Infektion aus und läßt die Diffusions- und Aktivitätsverhältnisse im Wirtsorganismus unberücksichtigt.

5.) Die Antibiotica werden sowohl in-vitro als auch in-vivo an Eiweiß gebunden und dadurch einschneidend gehemmt. Bei einer genauen Testung ist es deshalb erforderlich, um die Antibiotica nebeneinander vergleichen zu können, sich vergleichbarer Versuchsbedingungen zu bedienen, d.h. es muß gefordert werden, daß für jedes Antibioticum optimale Bedingungen vorliegen.

Aus allen diesen Gründen ergibt sich die Notwendigkeit, die aus bakteriologischen in-vitro-Versuchen gewonnenen Erkenntnisse nur mit der nötigen Kritik auf die Verhältnisse in-vivo zu übertragen, und mit in-vivo und pharmakologischen Untersuchungen zu vergleichen.

Pharmakologie von Tetracyclin

Die Toxizität von Tetracyclin ist sehr gering. Bei Toxizitätsprüfungen wurden nach C u n n i g h a m und H i n e s (9) Einzelinjektionen von 4 mg/kg Maus anstandslos vertragen. Nach mehrmaligen Injektionen von 1-2 mg/kg wurden ebenfalls keine Schädigungen beobachtet. Diese Befunde wurden von Lützenkirchen und Schoog vollauf bestätigt. Hunde vertrugen in ähnlichen Versuchen oral 200 mg/kg und 10 mg/kg im Tag i.v. lange Zeit ohne

Nebenerscheinungen (Cunnigham und Hines).

A r t h u r E n g l i s h und Mitarb. (5) untersuchten ebenfalls die Wirkung von Tetracyclin auf Mäuse und Ratten nach oraler, intravenöser und intraperitonealer Gabe. Die gleichen Autoren untersuchten auch die Schutzwirkung von Tetracyclin gegen experimentelle Infektion von Mäusen. Dabei ergab sich folgendes Bild:

Infektion:	Dosis mg/kg	Therapeutische Schutzwirkung in % bei subc. Gabe	bei intrav.Gabe
Streptococcus pyogenes	25	100	100
	12,5	8o	88
	6,25	60	30
	3,12	0	0
Diplococcus pneumoniae	50	100	100
	25	66	80
	12,5	60	70
	6,5	37	0
Klebsiella pneumoniae	50	100	100
	25	50	40
	12,5	0	20
	6,25	10	0
	3,12	0	-

Beim Vergleich mit Oxy- und Chlorotetracyclin schien die Schutzwirkung weitgehend sowohl bei subcutaner als auch bei intravenöser Verabreichung zu entsprechen, obgleich diese beiden Substanzen etwas größeren Schutz in niedrigen Dosierungen zu gewähren scheinen.

Mit der pharmakologischen Wirkung von Tetracyclin bei künstlichen Infektionen von Mäusen befaßten sich ferner K i s e r , M e l l o , E v e und Mitarb. (10). Es wurde die Wirksamkeit von Chlorotetracyclin, Oxytetracyclin und Tetracyclin auf mit Streptokoccus pyogenes, Micrococcus pyogenes var. aureus, Diplococcus pneumoniae, Pasteurella multocida, Klebsiella pneumoniae, Type B oder Mycobakterium tuberculosis infizierten Mäuse sowie auf mit Salmonella gallinarum infizierte Hühner erprobt. Es war kein Unterschied in der Wirkung der drei Antibiotica mit Ausnahme von Infektionen durch Pasteurella, Klebsiella und Mycobakt. tuberculosis bemerkbar. Chlorotetracyclin war gegen Pasteurella sichtlich wirksamer. Gegen Klebsiella erwies es sich beträchtlich weniger aktiv und war auch gegen M. tuber-

culosis wesentlich unwirksamer als Tetracyclin.

Weitere pharmakologische Einzelheiten, die im Rahmen eines Berichtes über Tetracyclin von Interesse sind, finden sich in den Mitteilungen über die Pharmakologie von Tetracyclin von Cunnigham und Mitarb. (9). Intravenöse Tetracyclininjektionen von 10 mg/kg an 2 Hunden in Narkose, die in Abständen von 15 bis 20 Min. 4 mal gegeben wurden, zeigten keinen Einfluß auf Blutdruck, Atmung oder Herz. Ebenso wenig läßt sich eine Reizwirkung auf Histamin, Acetylcholin oder den Vagus feststellen. Einzeldosen von 25 oder 50 mg/kg wurden ohne merkliche Wirkung vertragen. Aufeinanderfolgende Dosen von 10, 20, 50 und 100 mg/kg in Abständen von 20 bis 30 Min. riefen keine bedeutenden Veränderungen des Blutdrucks oder der Atmung hervor.

Resorption und Ausscheidung von Tetracyclin in Körperflüssigkeiten

Um die Brauchbarkeit eines Antibioticums für die Therapie beurteilen zu können, ist es notwendig, sich zunächst einmal darüber zu orientieren, in welchen Konzentrationen und für welche Zeit dieses Antibioticum seine Wirksamkeit im Blut bzw. in den Körperflüssigkeiten, also am Ort seiner Einwirkung zu entfalten vermag.

Diese Frage wird durch das Studium der Resorption und Ausscheidungsverhältnisse brauchbar beantwortet. Mehrere erst kürzlich von Th. D i m m l i n g und F. H o l l e herausgegebenen Mitteilungen - Experimentell-klinische Untersuchungen über Hostacyclin - aus dem Institut für Hygiene und der Chir. Universitätsklinik Würzburg - befassen sich sehr ausführlich mit diesen Resorptions- und Ausscheidungsverhältnissen. In den ersten Mitteilungen (12) wird über die Ergebnisse nach oraler Verabreichung von Hostacyclin (Kapseln à 250 mg) berichtet. Die Untersuchungen wurden an insgesamt 64 Patienten der Chirurg. Universitätsklinik vorgenommen. Zur Hostacyclingehaltsbestimmung in Körperflüssigkeiten (Serum, Urin, Galle, Pleuraexsudat) wurde ein Zylindertest auf 2 Schichtenplatten mit Bacillus cereus (varus mycoid) als Teststamm benutzt. Die genauen Entnahmezeiten,

Blutspiegelwerte sowie Dosierungen sind aus den beigefügten Tabellen und Kurven zu entnehmen (s. S. 16,17, 18, 19).

D i s k u s s i o n d e r E r g e b n i s s e :

Schon nach 1 Stunde ist bei einmaliger Gabe von 250 mg Hostacyclin ein beträchtlicher Serumspiegel erreicht (im Mittel 0,47 γ/ccm). Das Maximum wird nach 2 Stunden erreicht (1,09 γ/ccm). Nach 4 Stunden ist immer noch der gleiche Wert wie bei 2 Stunden vorhanden, während nach 6 Stunden der Wert noch auf der doppelten Höhe des 1-Stunden-Wertes gehalten wird. Schon nach einmaliger Gabe von 250 mg wird ein therapeutischer Blutspiegel über mindestens 6 Stunden garantiert. Die auffallend geringe Schwankungsbreite bei den einzelnen Patienten gewährleistet eine große therapeutische Sicherheit, selbst bei oraler Verabreichung des Präparates. Das Verhältnis von Höchstwert zu Niedrigstwert war nicht höher als 1 : 2. Die Steigerung der Dosis auf das Doppelte ergab im Mittel eine Erhöhung auf das 1 ½ fache.

Um einen Überblick bei laufenden Gaben zu erhalten, wurden 44 Patienten 3 Tage lang in 6 Stunden Abstand mit Hostacyclin behandelt. Eine Gruppe erhielt jeweils 250 mg, die andere 500 mg. Es wurden Blutspiegel jeweils nach 1, 3 und 6 Stunden bestimmt. Dabei lassen die Serumspiegel am 3. Therapietage eine Steigerung gegenüber dem 2. Behandlungstag erkennen. Die Maxima der Serummittelwerte wurden am 3. Behandlungstag erreicht.

Eine andere Versuchsanordnung, bei der der Hostacyclinspiegel ebenfalls in 6-stündlichem Abstand, aber zu anderen Zeiten, nämlich jeweils zwischen den Hostacyclingaben bestimmt wurde, ließ die kumulierende Wirkung von Hostacyclin besonders gut erkennen. Es zeigte sich schon am ersten Behandlungstag eine deutliche kumulierende Wirkung und zwar sowohl an den Spitzenwerten (zwischen 2 Kapselgaben) wie auch bei dem Restspiegel (unmittelbar vor Kapselverabreichung).

Wie aus dem ersten Versuch ersichtlich wurde, scheint die Resorption nicht ganz gleichmäßig zu verlaufen. Dies ergab sich unter anderem aus der fehlenden Erhöhung der Spiegel am Nachmittag des 3. Behandlungstages gegenüber den Vormittagswerten des gleichen Tages, die zu erwarten gewesen wären. Die Spiegel lagen aber zum Teil sogar etwas niedriger.

Tabelle I. Einmalige Gabe einer Kapsel Hostacyclin 250 mg (10 Patienten)

Serumspiegel	1 Std.	2 Std.	4 Std.	6 Std. nach Gabe
Mittelwert	0,47	1,09	1,12	0,83 γ /ccm
Minimum	0,35	0,74	0,71	0,55
Maximum	1,08	1,65	1,60	1,08

Tabelle II. Einmalige Gabe von 2 Kapseln Hostacyclin (Höchst)500 mg (10 Patienten)

Serumspiegel	1 Std.	3 Std.	6 Std. nach Gabe
Mittel	0,68	1,75	1,25
Minimum	0,24	0,87	0,68
Maximum	2,46	3,45	2,22

Tabelle III. Laufende Gabe einer Kapsel Hostacyclin 6 stündlich 2. Therapietag. Bestimmung an 5 Patienten.

	Serum 8 Uhr Restsp.	Serum 9 Uhr 1 Std.	Serum 11 Uhr 3 Std.	Serum 14 Uhr 6 Std.	Serum 15 Uhr 1 Std.	Serum 17 Uhr 3 Std.	Serum 20 Uhr 6 Std.
			nach Verabreichung				
Mittel	1,23	1,52	1,98	1,67	1,76	1,44	1,19
Minimal	0,14	0,77	1,56	1,17	0,99	1,11	1,01
Maximum	1,86	2,10	264	2,30	2,04	1,86	1,34

Dosierung: Es wurden jeweils um 8, 14, 20 und 2 Uhr 250 mg Tetracyclin verabreicht.

Tabelle IV. Laufende Gabe einer Kapsel Hostacyclin 6 stündlich 3. Therapietag. Bestimmung an 5 Patienten

	Serum 8 Uhr Restsp.	Serum 9 Uhr 1 Std.	Serum 11 Uhr 3 Std.	Serum 14 Uhr 6 Std.	Serum 15 Uhr 1 Std.	Serum 17 Uhr 3 Std.	Serum 20 Uhr 6 Std.
Mittel	2,95	3,72	3,89	2,77	3,21	3,78	2,90
Minimum	1,26	1,30	0,88	0,73	2,57	2,20	2,28
Maximum	5,76	7,35	6,67	4,89	4,38	5,04	3,17

Tabelle V. Laufende orale Gabe einer Kapsel Hostacyclin (250 mg) 6 stdl. 3. Therapietag (Entnahmen: 8; 14; 20 Uhr) 4. Tag 8 Uhr bei 3 Patienten.

	Serum 8 Uhr	Serum 14 Uhr	Serum 20 Uhr	Serum 8 Uhr
1.	3,15	3,15	2,92	1,89
2.	4,20	4,62	3,78	3,27
3.	2,31	3,00	3,05	2,64

Tabelle VI. Laufende Gaben von 2 Kapseln Hostacyclin (500 mg) 6 stündlich. 2. Therapietag. (5 Patienten)

	Serum 8 Uhr Restsp.	Serum 9 Uhr 1 Std.	Serum 11 Uhr 3 Std.	Serum 14 Uhr 6 Std.	Serum 15 Uhr 1 Std.	Serum 17 Uhr 3 Std.	Serum 20 Uhr 6 Std.
			nach Verabreichung				
Mittel	4,88	5,20	5,41	4,12	8,07	9,24	4,93
Minimal	12,55	2,37	2,91	2,52	4,18	6,71	3,45
Maximal	19,06	8,82	8,67	6,63	15,06	12,52	7,50

Tabelle VII. Laufende Gabe von 2 Kapseln Hostacyclin (500 mg) 6 stündlich. 3. Therapietag. (5 Patienten)

	Serum 8 Uhr Restsp.	Serum 9 Uhr 1 Std.	Serum 11 Uhr 3 Std.	Serum 14 Uhr 6 Std.	Serum 15 Uhr 1 Std.	Serum 17 Uhr 3 Std.	Serum 20 Uhr 6 Std.
			nach Verabreichung				
Mittel	6,19	6,80	7,82	5,82	3,21	3,78	2,90
Minimal	2,14	3,10	4,36	2,00	2,57	2,20	2,28
Maximal	10,38	9,19	13,76	10,00	4,38	5,04	3,17

Fig. 1

Einmalige Gabe einer Kapsel Hostacyclin (250 mg)

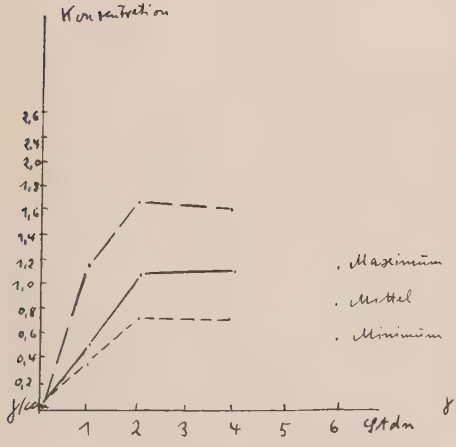


Fig. 2

Einmalige Gabe von 500 mg Hostacyclin

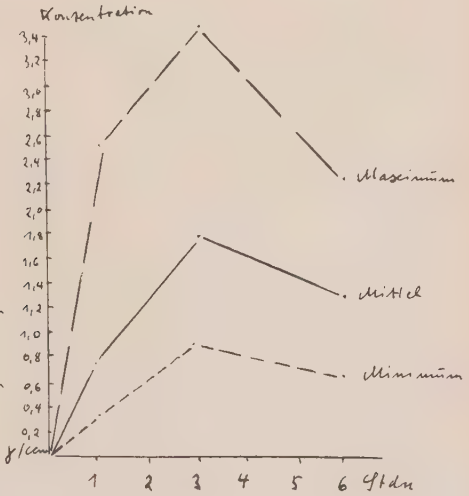


Fig.3

Laufende Gabe von 250 mg Tetracyclin
alle 6 Stunden

2.Therapietag

3. Therapietag

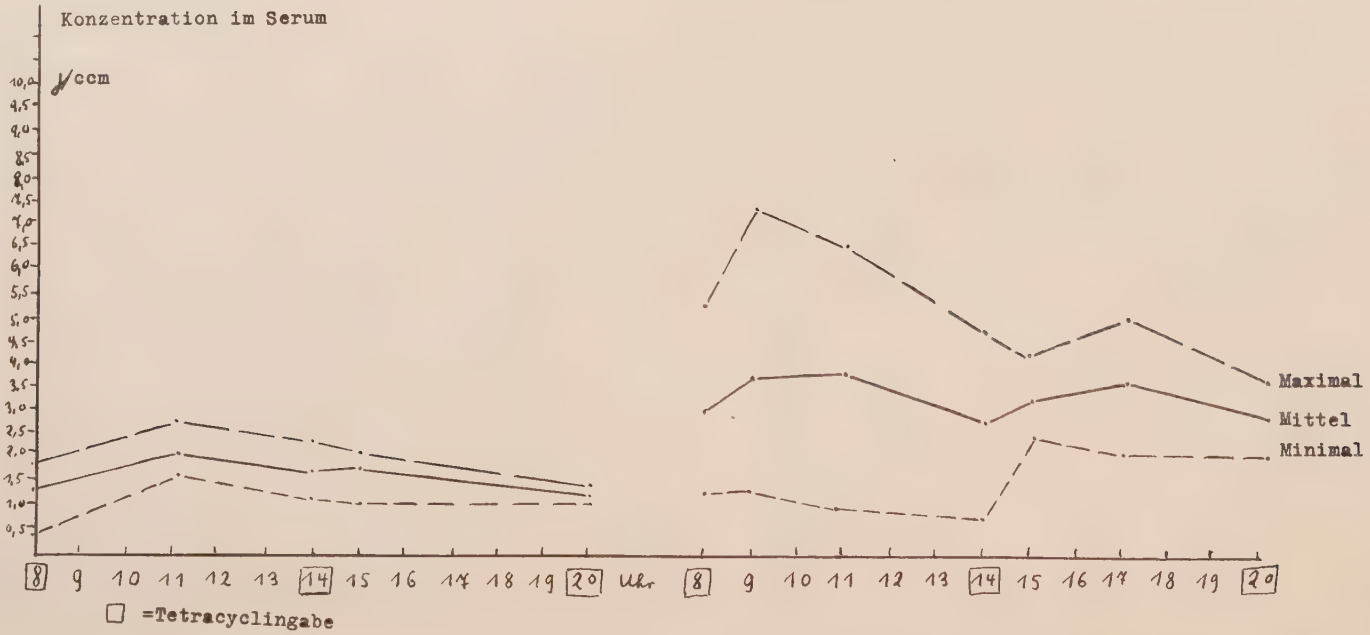
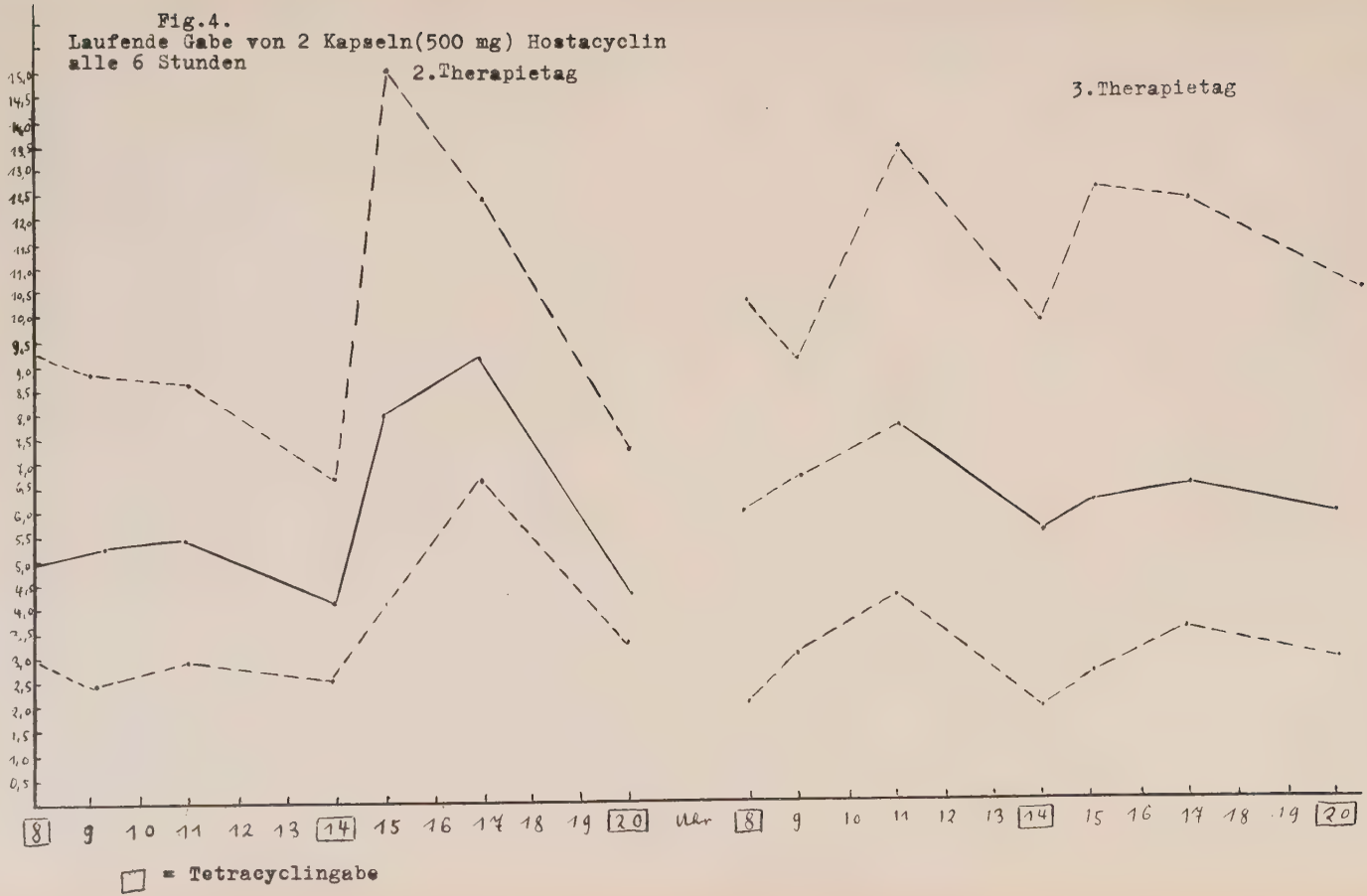


Fig.4.
Laufende Gabe von 2 Kapseln(500 mg) Hostacyclin
alle 6 Stunden



Bei laufender Behandlung mit 500 mg alle 6 Stunden wurde gegenüber der mit 250 mg behandelten Serie mehr als eine Verdoppelung der Blutspiegelwerte gefunden.

An 3 Patienten bestimmte Restblutspiegel 12 Stdn. nach Abschluß der Therapie ließen eine beträchtliche Nachwirkung erkennen.

In der amerikanischen Literatur findet sich eine etwa vergleichbare Arbeit von M i l b e r g , K a h m i und Mitarbeiter[13]. Es sind allerdings zum Teil andere Dosierungen und vor allem andere Entnahmezeiten angegeben. Auch wurde ein anderes Krankengut verwendet. Deshalb sind Vergleiche nur mit Einschränkungen und bei kritischer Betrachtung möglich. Das Tetracyclin wurde entweder als Hydrochlorid in Kapseln zu 250 mg oder als Tabletten oder als Tetracylintrihydrat verabreicht. Die Konzentration im Serum wurde mittels einer 2-fach Reihenverdünnungsmethode bestimmt. Das zu bestimmende Material und die bekannte Konzentration von Tetracyclin wurden jeweils in derselben Weise, nach einer Modifikation der Methode von Rammelkamp, wie sie von English beschrieben ist, hergestellt. Als Testorganismus wurde Streptococcus C 203 benutzt, mit einer bestehenden Empfindlichkeit von 0,078 γ/ccm.

Für den Versuch wurden 41 Patienten in 4 Gruppen geteilt. 10 Pat. erhielten 250 mg, 20 Pat. 500 mg, 6 Pat. 750 mg und 5 Pat. 1,0 g alle 6 Stdn.

Die Medikation erfolgte oral und wurde z.T. bis über 12 Tage fortgesetzt. In den ersten 24 Stdn.wurde jeweils ½ oder 1 Std. vor Tetracyclingabe und vom 2. Tag an um 11 oder 12 Uhr mittags Blut entnommen.
Bei jeder Entnahme wurden stets durchweg hohe Antibioticaspiegel erhalten, solange Tetracyclin gegeben wurde. Nach Verabreichung von 250 mg alle 6 Stdn. stiegen die Spiegel mit jeder fortlaufenden Dosis gleichmäßig an und erreichten Werte zwischen 1,25 und 5,0 γ/ccm in 24 Stdn. Die Spitzen der durchschnittlichen Konzentration wurden am 4. Tage erreicht. Sie lagen bei 4,25 γ/ccm.

Bei 500 mg alle 6 Stdn. oral bewegten sich die Serumkonzentrationen in 24 Stdn. zwischen 2,5 und 10,0 γ/ccm. Der höchste

Durchschnittsspiegel wurde nach 5 Tagen mit 7,76 γ/ccm erreicht. Bei 750 mg alle 6 Stdn. erschienen nach 20 Stunden Konzentrationen zwischen 5 und 20 γ/ccm. Bei einem Pat. dieser Gruppe wurde am 6. Tag ein Blutspiegel von 40 γ/ccm festgestellt, ohne daß eine befriedigende Erklärung für diese ungewöhnliche Höhe gegeben werden kann.

Mit oralen Dosen von 1000mg alle 6 Stdn. wurde der höchste Durchschnittswert am 5. Tag mit 20 γ/ccm erreicht. Der ungewöhnlich hohe Durchschnittsspiegel bei 750 mg ist mit dem Spiegel von 40 γ/ccm verbunden, der bei einem der drei Patienten gefunden wurde, aus deren Spiegel an diesem Tage der Durchschnittswert errechnet wurde. Die Maxima der Spiegel wurden fast stets zwischen dem 3. und 5. Tag erreicht. Es ist noch zu erwähnen, daß die Antibiotikakonzentrationen im Serum noch 48 Stdn. nach Abschluß der Medikation beachtliche Werte zeigten.

Vergleicht man die Werte der beiden genannten Arbeiten, so zeigt sich, daß die erhaltenen Werte bei Gabe von 250 mg in der amerikanischen Arbeit von Kahmi etwas höher liegen, während bei 500 mg alle 6 Std. die Werte in beiden Arbeiten etwa gleich hoch liegen. Für die Werte bei Gaben von 750 mg 1,0 g sowie nach 4 und 5 Tagen, besteht keine Vergleichsmöglichkeit, da diese in der Arbeit von Holle und Dimmling nicht angegeben werden. Der gleichmäßigere Anstieg der Konzentrationen in der Arbeit von Kahmi ist durch die Entnahmezeiten bedingt.

P u t n a m und Mitarb. (14) fanden nach einmaliger Gabe von 250 mg Blutspiegel, die innerhalb von 12 Stunden bis auf 0,7 γ/ccm anstiegen und dann bis auf 0,35 γ/ccm abfielen. Diese Spiegel lagen damit etwas niedriger als die in der Arbeit von Dimmling und Holle angegebenen. Nach einmaliger Gabe von 500 mg wurden Serumspiegel zwischen 1,0 und 5,0 γ/ccm nach 8 Stdn., und bei laufender Gabe nach 24 Stdn. zwischen 4,0 und 5,0 γ/ccm gefunden. Diese Werte entsprechen den Mittelwerten von Holle und Dimmling.

Untersuchungen von Maynard und Josef über die Resorption von Tetracyclin brachten im wesentlichen dieselben Ergebnisse. Auf diese Untersuchung kann hier nicht eingegangen werden.

D i e h l und M a r x (15) untersuchten die Blutkonzentrationen 1, 3 und 6 Stdn. nach Gabe von 250 und 500 mg Tetracyclin.

Nach 250 mg lagen die Höchstwerte im Durchschnitt von 10 Bestimmungen bei 1,2 γ/ccm (minimal 0,7, maximal 2,4 γ/ccm). Bei 500 mg Durchschnitt 2,0 γ/ccm (minimal 1,2, maximal 3,4). Das entsprach fast genau den von Dimmling und Holle angegebenen Werten.

Bei Vergleichsuntersuchungen mit Oxy- und Chlorotetracyclin fanden D i e h l und M a r x (15) in Übereinstimmung mit S a m u e l W r i g h t , F i n l a n d u.a. (16)deutlich höher verlaufende Kurven für Tetracyclin. Für Chlorotetracyclin lagen die Kurven am niedrigsten. Es zeigte sich auch, daß nach 18 Stdn. Oxytetracyclin und Chlorotetracyclin einen großen Teil ihrer Wirksamkeit eingebüßt haben, während sich Tetracyclin als sehr stabil erwies. Beachtliche Konzentrationen des Serums wurden noch nach 24 Stunden festgestellt. Für diese Ergebnisse kann einmal die bessere Löslichkeit und damit schnellere Resorption, sodann die größere Stabilität und damit der langsamere Abbau von Tetracyclin verantwortlich gemacht werden.

U r i n a u s s c h e i d u n g

Nach den Untersuchungen von D i m m l i n g und H o l l e (12) betrug die Urinausscheidung nach 12 Stunden bei einer Kapsel 16,6 % der aufgenommenen Menge. Das stimmt mit den von anderen Autoren angegebenen Werten von 10 bis 20 % völlig überein.

Bei Bestimmungen der Urinkonzentrationen 1, 3 und 6 Stdn. nach Kapselgabe zeigte sich eine Maximalausscheidung nach 3 Stdn. Die Urinausscheidung geht rasch vor sich, es werden hohe Harnspiegel erreicht.

Bei einmaliger Gabe von 500 mg betrug die Urinkonzentration: Nach 1 Std. 35,3, nach 3 Stdn. 230,3 und nach 6 Stdn. 100,0 γ/ccm im Mittel.

Bei laufender Gabe von 250 mg alle 6 Stdn. wurden die höchsten Werte am 3. Therapietag nachmittags mit 547,0, 768,0 und 313,0 γ/ccm 1, 3 und 6 Stdn. nach Kapselgabe erreicht.

Bei laufender Gabe von 500 mg alle 6 Stdn. wurden die höchsten Konzentrationen im Urin schon am 2. Therapietag nachmittags mit 1007,0 1279,0 und 987,0 γ/ccm 1, 3 u. 6 Stdn. nach Kapselgabe erreicht, während die Ausscheidung dann wieder etwas langsamer vor sich ging.

Ob am 4. Tag und später die Urinkonzentration weiter anstieg oder wieder abfiel, wurde nicht untersucht.

Bei Bestimmungen von S a m u e l W r i g h t , F i n l a n d und Mitarb. (16), erschienen die Antibiotica sehr schnell im Harn. Die Höchstkonzentrationen wurden nach 2-6 Stdn. erreicht. Die Urinausscheidung in 12 Stdn. betrug zwischen 9 % und 21 %. Innerhalb der zweiten 12 Stdn. 1,3 und 6,5 %. Bei einigen Proben wurde am 9. und 10. Tag nochmals geprüft. Dabei waren am 9. Tag noch Spuren von Antibiotica nachweisbar, während am 10. Tag der Urin antibioticafrei war. Die Ausscheidung ist also spätestens am 10. Tag beendet.

K a h m i und Mitarb. (13) untersuchten die Urinausscheidung von 30 mit Tetracyclin behandelten Patienten. Die tägliche Ausscheidung wurde bis zu 8 Tagen verfolgt. Die Urinkonzentrationen von Tetracyclin bewegten sich im folgenden Bereich: Bei 250 mg alle 6 Stdn. 5 bis 1000 γ/ccm; 500 mg alle 6 Stdn. 3,12 bis 2000; 750 mg alle 6 Stdn. 12,5 bis 2000; bei 1000 mg 25 bis 4000 γ/ccm. Diese Werte stimmen also im wesentlichen mit dem vorher angegebenen überein.

Tetracyclin erscheint schnell im Urin und erreicht schnell höhere Werte als Chloro-und Oxytetracyclin. Die hohen Handspiegel machen Tetracyclin für die Behandlung von Harnwegsinfektionen besonders geeignet.

Richtlinien für optimale Tetracyclindosierung

Wie in anderem Zusammenhang bereits erörtert (s. S. 10) beträgt die in vitro ermittelte Empfindlichkeit der meisten Erreger zwischen 0,32 und 1,56 γ/ccm. Diese Werte werden, wie aus den angegebenen Tabellen und Kurven ersichtlich, schon bei einer Dosierung von 250 mg alle 6 Stdn. sicher erreicht. Die Tetracyclinwerte im Urin liegen in jedem Falle wesentlich höher. So kann eine Dosierung von 250 mg alle 6 Stunden für gewöhnlich als ausreichend angesehen werden. Bei einigen weniger empfindlichen Erregern, wie Bacillus anthracis, Corynebakt. diphtherica und xerosa, Aerobakter aerog. p., Neisseria meningitis, ist eine Dosierung von 500 mg alle 6 Stdn. angezeigt. Bei Corynebakt.

diphth. und xerosa kann manchmal noch eine höhere Dosierung notwendig werden, da die zur Hemmung notwendigen Konzentrationen auch bei 500 mg alle 6 Stdn. in ungünstigen Fällen nicht sicher erreicht werden. Ebenso sind bei Proteusinfektionen und bei Infektionen mit Pseudomonas aeruginosus höhere Dosen zu versuchen, da sich gegen diese Erreger Tetracyclin in vitro nur beschränkt wirksam erwies.

Parenterale Verabreichung von Tetracyclin

Wenn auch in den meisten Fällen durch orale Tetracyclinmedikation ein sicherer therapeutischer Effekt zu erzielen ist, so wird sich doch in manchen Fällen eine parenterale Medikation nicht entgehen lassen. So kann z.B. durch mechanische Behinderung oder durch aufgehobenen Schluckreflex, bei schweren Schockzuständen oder während einer Operation orale Aufnahme unmöglich sein, auch ist es in manchen Fällen wünschenswert, durch i.v. Injektion eine möglichst große Anfangskonzentration zu erreichen. Deshalb sind im Rahmen eines Berichtes über die Brauchbarkeit von Tetracyclin auch die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse nach parenteraler Tetracyclingabe von Interesse. Hierüber wird erstmalig in einer Arbeit von Th. D i m m l i n g und C a r s t e n s e n (22) ausführlich berichtet. In der übrigen Literatur ist die parenterale Tetracyclinmedikation nur unvollkommen und meist nur anhangsweise erwähnt. Bei den genannten Untersuchungen wurde Tetracyclin Hoechst an 55 Pat. der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg gegeben. Der Eigenart des Krankengutes entsprechend (überwiegend Männer der Unfallchirurgischen Abteilung) kam das i.v. Präparat häufiger zur Anwendung). Hostacyclin wurde stets in 500 ccm Infusionslösung (physiologische NaCl-Lösung + 5 % Traubenzucker) gegeben, wobei die Gesamteinlaufdauer 90 Min. betrug. Bestimmungen der Blutkonzentration wurden erstmals teils nach 45 Min., teils nach 90 Min., sowie 6 und 24 Stdn. nach Infusionsende vorgenommen.
Gleichzeitig wurde der Tetracyclinspiegel des 1-Stunden Sammelurins festgestellt.

Einmalige i.v. Gabe von 250 mg Hostacyclin wie beschrieben bei bettlägrigen männlichen Patienten:

(Wie bei oraler Therapie sind in der nachfolgenden Übersicht wiederum die maximal, minimal und mittleren Konzentrationen von 25 Bestimmungen angegeben.)

	Blutkonzentration				Urinspiegel		
	sofort nach Infusionsende	6 Std.	24 Std.		30 Min. nach Infusionsende	6 Std.	24 Std.
Mittel	3,84	1,70	0,37		166,4	110,9	28,6
Minimal	3,68	1,25	0,27	γ/ccm	112,5	58,5	11,5
Maximal	4,39	2,55	0,64		266,5	147,0	49,5

Einmalige Gabe von 500 mg Tetracyclin i.v. bei 24 Patienten.

	Blutkonzentration				Urinspiegel		
	Nach Inf. Ende	nach 6 Std.	nach 24 Std.		Nach Inf. Ende	nach 6 Std.	nach 24 Std.
Mittel	9,45	4,39	1,08		299,8	349,5	123,1
Minimal	5,58	2,33	0,62	γ/ccm	97,5	180,0	14,0
Maximal	13,00	11,55	2,21		720,0	650,0	527,0

Zur besseren Übersicht sind die Verhältnisse nach parenteraler Medikation, ebenso wie schon früher bei oraler Applikation auf S. 26 und 27 nochmals kurvenmäßig dargestellt.

Diskussion der Ergebnisse nach intravenöser Tetracyclin - Applikation.

Einmalige intravenöse Gabe von 250 mg Tetracyclin ergab bei allen Patienten 24 Stunden nach Infusionsende meßbare Serumspiegel, im Mittel 0,37 γ/ccm. Bei gleicher Gabe (250 mg) wurden mittlere Spitzenspiegel erreicht, die 3½ fach höher lagen als nach oraler Medikation. (oral 4 Stundenwert 1,12 γ/ccm, i.v. Wert nach Infusionsende 3,54 γ/ccm.) Der 6 Stundenwert ist doppelt so hoch wie nach Kapseleinnahme.

Zur besseren Übersicht sind die Verhältnisse nach parenteraler Medikation, ebenso wie schon früher bei oraler Applikation, kurvenmäßig dargestellt.

Fig. 1. Einmalige Gabe von 250 mg Tetracyclin i.v. bei 25 Pat.

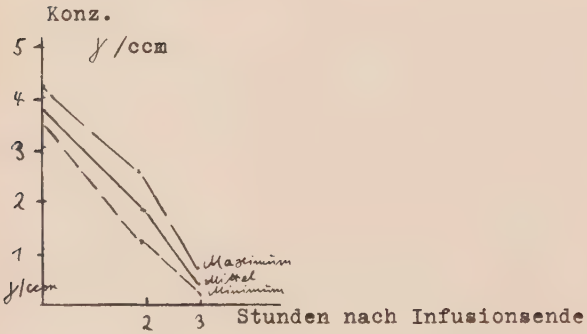


Fig. 2.Einmalige Gabe von 500 mg Tetracyclin i.v. bei 24 Pat.

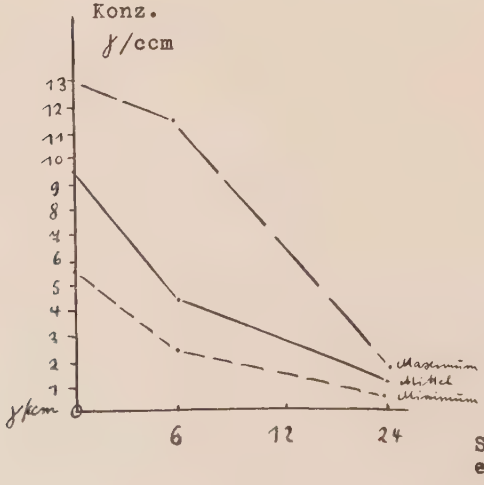


Fig. 3.

Injektion von 100 mg Tetracyclin i.m.bei 5 Pat.

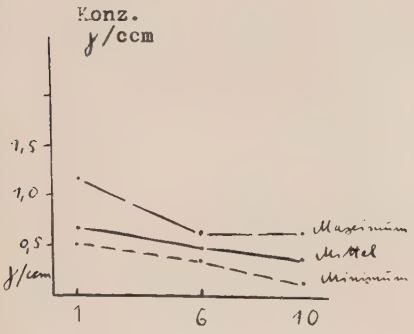


Fig.4.

i.m.Injektion von 200 mg Tetracyclin bei 5 Pat.

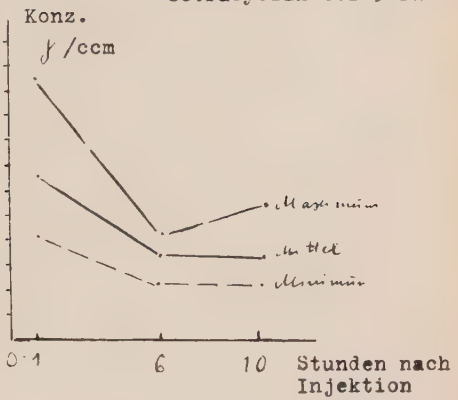


Fig. 5.

Laufende Gabe von 100 mg Tetracyclin i.m. alle 6 Stunden bei 3 Pat.2.Therapietag.

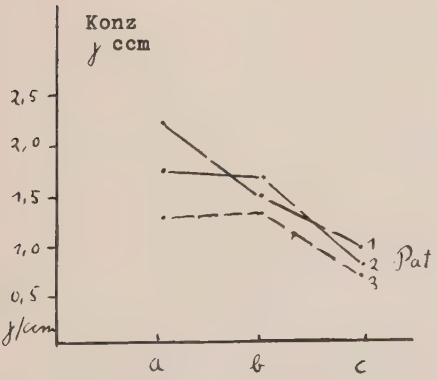
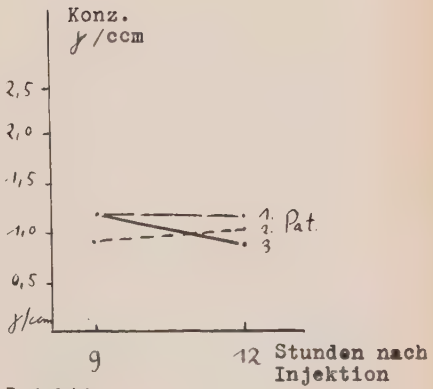


Fig. 6.

12 stündl.Injektion von 200 mg Tetracyclin i.m. bei 3 Pat. 2.Therapietag



a.)Serum a: 3 Stunden nach der 5. Injektion

b.)Serum b: 3 Stunden nach der 6. Injektion

c.)Serum c: 6 Stunden nach der 6. Injektion

Erwartungsgemäß resultierte nur eine sehr geringe Streuung der Serumwerte innerhalb der Patientengruppe. Einmalige Gabe von 250 mg Tetracyclin läßt einen therapeutischen Spiegel über 24 Stdn. zu.

Bei der Harnausscheidung wurden die Spitzenwerte meist 30 Min. nach Infusionsende erreicht. Nach 24 Stdn. war noch ein mittlerer Harnspiegel von 28,6 γ /ccm nachweisbar.

24 Stunden nach Verabreichung von 500 mg waren noch ausreichende therapeutische Spiegel vorhanden. Die mittleren Konzentrationen lagen noch bei 1,08 γ /ccm, Die mittleren Spitzenwerte nach Einlaufen der Infusion waren 5½ mal höher als nach oraler Medikation. Der Serummittelwert 6 Stdn. nach Infusionsende ist mit 4,39 γ /ccm höher als die angegebene Empfindlichkeit selbst der weniger empfindlichen Darmkeime und Bakt. proteus. (Nach Minieri und Mitarb. bis 3,12 γ /ccm) Er dürfte damit in der Lage sein, alle wichtigen Erregerarten zu hemmen. Da ein sehr langsames Abfallen der Spiegel zu bemerken ist, kann nach einmaliger i.v. Injektion von 500 mg eine weit über 6 Stdn. hinausreichende Hemmung fast aller Erreger erwartet werden. Eine bakteriologische Beeinflussung gut empfindlicher Erreger kann wohl fast bis an die 24 Stundengrenze heranreichend angenommen werden. Die Erhöhung der i.V. verabreichten Menge von 250 mg auf 500 mg bringt etwa eine Verdoppelung der unmittelbar, sowie 6 und 24 Stdn. nach Ende der Infusion festgestellten Serummittelwerte.

Die im Urin beobachteten Hostacyclinkonzentrationen liegen durchschnittlich sehr hoch und zwar sofort nach Infusionsende.

24 Stunden nach Infusionsende bestanden noch ganz beträchtliche Urinspiegel. Ein Abschluß der Ausscheidung nach 24 Stdn. wurde niemals gesehen.

Um die nach 24 Stdn., also unmittelbar vor Einlaufen der nächsten Dauertropfinfusion noch bestehenden Restspiegel (24 Stundenwert) verfolgen zu können, wurden bei weiteren 10 Patienten nur dieses Serum- und Urinausscheidungswerte an 3 aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Bei 5 der 10 Fälle machte sich ein geringfügiges Ansteigen der 24 Stundenwerte in den nachfolgenden Tagen bemerkbar. Jedoch zeigte sich keine sichere Kumulation. Dagegen war frappierend, mit welcher Regelmäßigkeit die 24 Stun-

denwerte von neuerlicher Infusion eingehalten wurden. Es wurde nie ein Abreißen des Spiegels beobachtet. Allerdings wurden die Infusionen streng zeitlich nach 24 Stunden gegeben.

Um einen Überblick über die Wirkung bei intramuskulärer Injektion zu erhalten wurden 5 Patienten je 100 mg injiziert.

	Konzentration im Blut			Konzentration im Urin		
nach	1	6	10 Std.	1	6	10 Std.
Mittel	0,70	0,47	0,39	55,4	28,8	41,1
Minimal	0,50	0,36	0,29	38,1	17,9	26,0
Maximal	1,31	0,62	0,53 γ /ccm	84,5	35,1	52,7 γ /ccm

Bei Injektion von jeweils 200 mg bei 5 Pat. ergaben sich folgende Wert:

	Konzentration im Blut			Konzentration im Urin		
nach	1	6	10 Std.	1	6	10 Std.
Mittel	1,64	0,83	0,81	89,2	44,1	77,7
Minimal	1,03	0,53	0,53	67,2	29,4	68,4
Maximal	2,54	1,07	1,44 γ /ccm	124,8	55,5	88,0 γ /ccm

3 Patienten erhielten alle 6 Stunden jeweils 100 mg Tetracyclin i.m.

Am 2. Therapietag ergaben sich folgende Konzentrationen:
Serum a: 3 Stunden nach der 5. Injektion, desgl. Urin a.
Serum b: 3 Stunden nach der 6. Injektion, desgl. Urin b.
Serum c: 6 Stunden nach der 6. Injektion, desgl. Urin c.

	Serum a	Serum b	Serum c	Urin a	Urin b	Urin c
1. Pat.	2,21	1,48	0,94	96,0	111,0	92,7
2. Pat.	1,74	1,54	0,82	76,0	94,5	98,3
3. Pat.	1,21	1,32	0,74	68,9	82,5	112,6

12 stündliche Injektion von 200 mg Hostacyclin i.m.
2. Therapietag (nach 3 mal 200 mg Hostacyclin).

	Serum 1	Serum 2	Urin 1	Urin 2
	9 Stunden	12 Stunden	9 Stunden	12 Stunden
		nach Injektion		
1. Pat.	1,17	1,16	84,0	86,3
2. Pat.	1,17	0,91	90,3	80,9
3. Pat.	0,96	1,11	84,0	82,5 γ /ccm

Diskussion der Ergebnisse bei intramuskulärer Gabe.

Bei einmaliger Injektion von 100 mg Hostacyclin i.m. liegen die Serum- und Urinspiegel entsprechend der niedrigeren Dosierung niedriger als bei 250 mg oral, zeigen aber einen geringeren Abfall.(6 Stdn. Mittelwert ½ des Wertes nach 250 mg oral.) Den bei einmaliger Injektion erhobenen Werten kommt nur theoretische Bedeutung zu, da bei 6-stündlicher Behandlung durch Kumulation höhere Spiegel auftreten. Interessant ist aber der Ausscheidungstyp. Während sich zunächst ein Absinken der Harnkonzentrationen bemerkbar macht, vom 1- zum 6-Stundenwert , zeigt die 10-Stundenentnahme wieder ein Ansteigen der Werte.

Bei Injektion von 200 mg i.m. zeigten die Serumspiegel gegenüber 100 mg durchwegs Verdoppelung. Noch geringer als bei 100 mg ist der Konzentrationsabfall 6 und 10 Stunden nach der Injektion. Bei der Ausscheidung war die Konzentration ebenfalls doppelt so hoch. Wiederum liegt der 6 Stunden Harnwert niedriger als der 10-Stunden-Serumspiegel.

Richtlinien für die Dosierung bei i.v. und i.m. Applikation

Intravenöse Gabe von 250 mg alle 12 Stunden ist nur bei gut empfindlichen Erregern genügend, da die zur Hemmung weniger empfindlicher Keime notwendigen Konzentrationen nach Infusuionsende zwar weit überschritten, jedoch nach 6 und 12 Stunden nicht mehr ganz aufrecht erhalten werden. 500 mg alle 24 Stunden sind bei Infektionen mit den meisten Erregern genügend und wohl als übliche Dosis anzusehen. Bei einigen nur wenig empfindlichen Bakterien (Minimalhemmung über 3,12 γ/ccm) empfiehlt sich jedoch Injektion von 500 mg alle 12 Stunden, da diese Werte 24 Stunden nach Injektion nicht mehr gehalten werden.

Durch i.m. Injektion von 100 mg alle 6 Stunden oder 200 mg alle 12 Stunden können die meisten Infektionen bekämpft wer-

den. Die zur Hemmung weniger empfindlicher Keime notwendigen Konzentrationen werden allerdings auch bei Injektion von jeweils 200 mg nicht erreicht. Die i.m. Injektion ist also in solchen Fällen mit oraler oder i.v. Applikation zu verbinden.

Ueber die Ausscheidung von Hostacyclin in Gewebsflüssigkeiten (Galle und Pleuraexsudat) liegen jetzt ebenfalls Untersuchungen aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg vor (12).

Bei 2 Patienten wurde am 2. Behandlungstag, mit Hostacyclin zur Operationsvorbereitung, die Gallenblase wegen Cholelithiasis und Cholecystitis entfernt. Es wurde die Menge der Gallenflüssigkeit gemessen, der Inhalt bakteriologisch auf Infektionserreger untersucht. Dann wurden die Keime auf ihre Empfindlichkeit gegenüber Tetracyclin getastet und der Hostacyclingehalt der Galle bestimmt.

Bei dem ersten Patient fand sich bei einem Hostacyclingehalt von 7,12 γ/ccm im Serum in der Galle 23,40 γ/ccm.

Bei der 2. Patientin 13,76 γ/ccm im Serum, 29,40 γ/ccm in der Galle.

In der Gallenflüssigkeit einer Patientin konnten noch Einzelkolonien von Bakterium coli (mucosum) nachgewiesen werden. Der geringe Bakterienbefund wird dadurch verständlich, daß Hostacyclin nur bakteriostatisch, nichtbaktericid wirkt.

G e r d S c h w a r t i n g (17) fand bei 3 Fällen von intraoperativ gewonnener Lebergalle Werte von 120-160 γ/ccm.

C u n n i n g h a m (9) fand bei 3 Hunden 7 Stdn. nach i.v. Injektion von 20 mg Tetracyclin einen Gipfel von 163 γ/ccm.

Größere Zusammenstellungen und Untersuchungsreihen über die Tetracyclinausscheidung in die menschliche Gallenflüssigkeit liegen, wohl wegen der Schwierigkeit der Beschaffung des Materials noch nicht vor.

Über die Ausscheidung von Tetracyclin in Pleuraexsudate stehen die Befunde von 5 Patienten aus Untersuchungen an der Chirurgischen Universitätsklinik in Würzburg von D i m m l i n g und H o l l e (12) zur Verfügung. Es wurden die Exsudate von 3 Patienten, die mit 500 mg in 6 stündlichem Abstand und von 2 Patienten, die mit 250 mg Hostacyclin ebenfalls in stündlichem

Abstand behandelt wurden, am 2. Behandlungstag untersucht. Dabei zeigten sich die unter denselben Bedingungen gewonnenen Blutserumwerte beinahe gleich den Werten des Exsudates.

1. Pat. 500 mg 14 Uhr, 2. Behandlungstag.
Tetracyclingabe alle 6 Stunden.
Tetracyclin im Serum 2,52 γ /ccm
Tetracyclin im Exsudat 2,52 γ /ccm

2. Pat. 500 mg 14 Uhr, 2. Behandlungstag.
Tetracyclin im Serum 2,56 γ /ccm
Tetracyclin im Exsudat 0,74 γ /ccm

3. Pat. 500 mg 14 Uhr, 2. Behandlungstag.
Tetracyclin im Serum 5,25 γ /ccm
Tetracyclin im Exsudat 5,40 γ /ccm

4. Pat. 250 mg 14 Uhr, 2. Behandlungstag.
Tetracyclin im Serum 1,38 γ /ccm
Tetracyclin im Exsudat 1,35 γ /ccm

5. Pat. 250 mg 14 Uhr, 2. Behandlungstag.
Tetracyclin im Serum 1,85 γ /ccm
Tetracyclin im Exsudat 1,80 γ /ccm

Unter diesen Parallelbestimmungen des Hostacyclingehaltes im Serum und Pleuraexsudat wurde nur einmal ein auffallend niedriger Wert im Pleuraerguß (29 % des Blutspiegels) ermittelt. (Pat. Nr. 3 der vorliegenden Tabelle). Es handelte sich hier um einen 54-jährigen Mann mit Bronchial-Ca. und Brustwandresektion. Durch die carcinomatösen und anatomischen Veränderungen sowie die sicherlich ausgedehnte Schwartenbildung dürfte der geringe Übertritt des Tetracyclin in den Pleuraerguß wohl erklärlich sein. Die übrigen Bestimmungen ließen nahezu gleiche Blut- und Exsudatwerte erkennen.

Das Ergebnis schon dieser wenigen Untersuchungen läßt den Schluß zu, daß auch bei oraler Verabreichung von Hostacyclin hohe, fast den Blutspiegel erreichende Konzentrationen im frischen Pleuraerguß erwartet werden können.

Nach K a h m i und Mitarb. (13) diffundiert Tetracyclin sehr schnell in alle Körperflüssigkeiten. In 8 untersuchten Fällen betrugen die Tetracyclinkonzentrationen fast 100 % der gleichzeitig in Blut bestimmten Werte. In 2 Fällen wurde der Tetracyclingehalt von Ascites bestimmt. In einem Falle wurde nach 72 Stunden 50 % des Serumwertes, im anderen Fall kein meßbarer Spiegel gefunden.

Bei Untersuchungen von Placentablut fand sich in 11 von 14 Fällen meßbare Werte zwischen 5 und 50 % der mittleren Blutwerte.

Übertritt von Tetracyclin in den Liquor

Serum- und Liquorwerte nach oraler und intravenöser Tetracyclinverabreichung.

Um diese Werte vergleichen zu können, führten Theodor B i m m l i n g , Joachim G e r l a c h , Gustav S i m o n und Jòsef S t e g e r (23) Untersuchungen an insgesamt 47 Personen der Neurologischen Universitätsklinik Würzburg und der Neurochirurgischen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg durch. Es wurden nur Personen untersucht, die mindestens 8 Tage vorher kein Antibioticum oder den Test störendes Sulfonamidpräparat erhalten hatten. Das Krankengut umfaßte überwiegend operative Fälle, und nur bei wenigen Patienten lagen postoperative Meningitiden vor.

Es wurde kein streng einheitliches Entnahme- und Dosierungsschema eingehalten, sondern die vergleichenden Liquor- und Blutbestimmungen teils während neurochirurgischer Operationen, teils anläßlich diagnostischer Liquorentnahme ausgeführt. Interessant erschien hier ja nur die Relation Serum- zu Liquorwert und nicht die absolute Höhe der Liquorspiegel bei jeweils verabreichter Antibioticamenge.

Außerdem ergab sich dadurch in einzelnen Fällen die Möglichkeit, mehrfach Parallelbestimmungen im Lumbal- und Ventrikelliquor durchzuführen und auf diese Weise Einblick in die während der antibiotischen Therapie im Liquorraum existierenden Hostacyclinkonzentrationen zu gewinnen.

Die Hostacyclinbestimmung im Serum wurde mit einem Zylindertest auf 2 Schichtenplatten (Teststamm Bakt. cereus var. mycoides) durchgeführt.

Zur Bestimmung der Liquorkonzentration nach einmaliger Gabe von 250 und 500 mg Hostacyclin wurden in 26 Fällen 2 Stunden nach Verabreichung Blut- und Liquorbestimmungen durchgeführt.
In allen Fällen konnte Antibioticum im Liquor nachgewiesen werden. Erwartungsgemäß ergaben sich nur niedrige Konzentrationen von 0,11 bis 0,59 γ/ccm, wobei die höheren Werte in der Minderzahl waren.

Der prozentuale Gehalt des Liquors an Hostacyclin, bezogen auf den zugehörigen Blutwert, schwankte in weiten Grenzen (5,82 bis 43 % des Blutwertes).

Zur Hostacyclinbestimmung im Liquor unter laufender Behandlung wurden 22 Patienten herangezogen. 8 dieser Patienten hatten entzündliche Veränderungen der Meningen, während 14 entzündungsfrei waren. Die Liquoruntersuchungen konnten nur in verschiedenen zeitlichen Abständen und bei den einzelnen Patienten nur in unterschiedlicher Anzahl vorgenommen werden, da aus verständlichen Gründen niemals eigens für die vorliegende Arbeit lumbalpunktiert werden konnte.

In jedem Fall zeigte sich unter laufender Hostacyclingabe ein Übertritt des Antibioticums in den Liquorraum. Es zeigte sich, daß der Prozentanteil der im Liquor gefundenen Hostacyclinkonzentration am Blutwert außerordentlichen Schwankungen unterliegt und vom Grade der Entzündung nicht wesentlich abhängig zu sein scheint. Er schwankte bei den Patienten mit entzündlichen Veränderungen der Meningen zwischen 11,5 und 124 %, bei den nichtentzündlichen Erkrankungen zwischen 12,1 und 120 % des Bluthostacyclins. Diese Unterschiede des Serum-Liquorverhältnisses zeigten sich auch am selben Patienten, wenn Liquoruntersuchungen zu verschiedenen Zeiten durchgeführt wurden. Diese Streuung erklärt sich dadurch, daß die Bestimmungen nicht nach einem starren Schema zu gleichen Zeiten innerhalb der oralen oder parenteralen Hostacyclingaben erfolgten. Dadurch wurden neben optimalen Blut- und Liquorwerten auch abklingende Spiegel vor neuer Hostacyclingabe miterfaßt. Da anzunehmen ist, daß der Blutgehalt an Hostacyclin wesentlich stärkeren Schwankungen unterliegt als der sich langsam einstellende Liquorwert, erscheint es verständlich, daß einem sinkenden Serum-

spiegel ein noch relativ hoher Liquorwert zugeordnet sein kann, während möglicherweise bei stark ansteigender Blutkonzentration noch ein sehr niedriger oder gar sinkender Spiegel besteht.

So fand sich bei einem Kranken bei der ersten Lumbalpunktion ein Blutwert von 7,20 γ/ccm bei einem Liquorwert von 0,83 γ/ccm. Bei der zweiten Lumbalpunktion, 4 Tage später, war einem Blutwert von nur 1,13 γ/ccm ein Liquorwert von 0,86 γ/ccm zugehörig. Der Liquoranteil bei hohem Blutspiegel war nur 11,5 % (da der Liquorwert anscheinend noch nicht folgt), während sich bei niedrigem Blutwert ein hoher Liquoranteil von 76,1 % ergab. (Offenbar war der Blutwert stark im Sinken begriffen, während der Liquorwert sich noch auf der alten Höhe hält). Für ein Nachhinken des Liquorspiegels sprechen auch zwei Blut- und drei Liquoruntersuchungen, die während der Entfernung eines Angioms des linken Occipitallappens durchgeführt wurden. Der Blutspiegel sank innerhalb von 2,5 Stunden von 5,19 auf 3,13 γ/ccm ab, während sich in derselben Zeit die Hostacyclinkonzentration im Liquor von 0,79 auf 0,86 γ/ccm erhöhte.

Diese Trägheit des Liquorspiegels in seiner Anpassung an den Blutwert dürfte insofern von Vorteil sein, als auch bei relativ niedrigen Blutwerten, wie sie vor neuer Antibioticagabe bestehen, noch ein Liquorspiegel erhalten bleibt. Nur so ist es erklärlich, daß auch niedrige Blutwerte, die kaum mehr einen Liquorspiegel erwarten lassen, relativ hohe Antibioticakonzentrationen im Lumbalpunktat ergeben. Zwischen den Spiegelverläufen bei entzündlichen und nichtentzündlichen Krankheiten konnte kein Unterschied festgestellt werden.

Diskussion der Ergebnisse

F i n l a n d und Mitarb. (24) berichten über Blut- und Liquoruntersuchungen an 7 Patienten ohne Meningitis in verschiedenen zeitlichen Intervallen nach einmaliger Injektion von 500 bzw. 1000 mg Tetracyclin. Nur in 2 Fällen konnten Liquorspiegel von 1/8 und 1/32 der Blutkonzentrationen festgestellt werden, während die übrigen 5 Patienten keinen antibiotischen Spiegel im Liquor erkennen ließen.

M a y a r d und Mitarb. (25) fanden bei 4 Kranken, die einmalig 500 mg Tetracyclinhydrochlorid intravenös erhielten, 24 Stunden nach Injektion keinen Liquorspiegel und führen dies auf die lange, zwischen Injektion und Liquorpunktion verstrichene Zeit zurück. Bei weiteren 2 Patienten (ohne Meningitis) die je 2 g Tetracyclin in 4 Dosen oral aufnahmen, wurden Liquorspiegel ermittelt, die den 7,2ten bzw. 6,6ten Teil des Blutwertes ausmachten. (Serum 8,0 γ/ccm, Liquor 1,10 γ/ccm; Serum 4,10 γ/ccm, Liquor 0,62 γ/ccm).

Ausgedehntere Serum-Liquoruntersuchungen liegen von W o o d und Mitarb. (26) vor. Diese haben die bessere Liquorpassage von Tetracyclin gegenüber Oxy- und Chlorotetracyclin hervor. Sie untersuchten 20 Personen, die eben eine Polyomyelitis durchgemacht hatten. Diese erhielten 12,5 mg/kg Tetracyclin bei Kindern, bei Erwachsenen 500 mg intravenös verabreicht. Gleichzeitige Serum- und Liquorgehaltsbestimmung erfolgte 1, 3 und 6 Stunden nach einzelner Dosis, sowie 6 Stunden nach laufender Gabe der gleichen Dosen (3 Einzeldosen in 6 stündlichen Abständen.)

Eine Stunde nach laufender Gabe wurde nur bei einem unter 3 Patienten, nach 3 Stunden bei 5 unter 8 Patienten (0,078 bis 0,155 γ/ccm) und nach 6 Stunden bei allen 5 Patienten (0,165 bis 0,62 γ/ccm) Antibioticum im Liquor gefunden. Vergleicht man in dieser Untersuchungsreihe die in 6 Stunden nach Injektion im Liquor und Serum gemessene Konzentration, so machen die Liquorspiegel den 15,1 ten bis 32,2 ten Teil des Serumwertes aus, liegen also relativ niedrig.

Günstigere Verhältnisse fanden W o o d und Mitarb. (26) bei Bestimmungen nach laufender Gabe von i.v. Injektionen an 6 Pat. Es wurden Liquorkonzentrationen von 1,25 bis 5,0 γ/ccm bei Blutspiegelwerten von 10,0 bis 40,0 γ/ccm ermittelt, sodaß γ 1/8 der Blutkonzentration im Liquor gefunden wurde.

Auch W e l l m a n n und Mitarb. (27) berichten über eine größere Bestimmungsreihe. An 39 Kranken, denen 4 mal 100 mg Tetracyclin 8 stündlich intramuskulär verabreicht wurde, fanden sie einen mittleren Liquorspiegel von 0,24 γ/ccm (0,005-0,68 γ/ccm). Der mittlere Liquorspiegel betrug demnach 1/10 des Blutwertes.

Die geschilderten Ergebnisses amerikanischer Autoren lassen erkennen, daß nach einmaliger Gabe einer mittleren Tetracyclindosis

(500 mg), selbst wenn sie intravenös verabreicht wird, ohne Vorliegen entzündlicher Meningialveränderungen nur ein relativ geringer Anteil der gleichzeitig bestehenden antibiotischen Blutkonzentration im Liquor erwartet werden kann. Bei günstigerer Entnahmezeit um die 6-Stundengrenze nach Injektion beträgt der Liquorspiegel hier etwa den 15. bis 32. Teil der Blutkonzentrationen. Wesentlich höhere Dosen ergeben höhere antibiotische Werte in der Lumbalflüssigkeit. Bei laufender oraler oder parenteraler Gabe üblicher Einzeldosen liegen die Liquorwerte offenbar beträchtlich höher und machen den 6. bis 10. Teil der Blutkonzentrationen aus.

Bei den Untersuchungen von D i m m l i n g und Mitarb.(23) ergaben sich sowohl bei einmaliger oraler Verabreichung, wie auch unter laufender oraler und intravenöser Therapie, in allen Fällen meßbare Hostacyclinspiegel im Liquor. Dabei wurden beträchtliche Schwankungen sowohl der absoluten Werte als auch im Verhältnis der Serum zu Liquorkonzentrationen beobachtet.

Zum Unterschied von allen amerikanischen Autoren konnten in einzelnen Fällen am gleichen Pat. wiederholte Bestimmungen in zeitlichen Abständen durchgeführt werden. Dabei ergab sich, daß kein festes prozentuales Abhängigkeitsverhältnis zwischen Serum- und Liquorspiegel angenommen werden kann. Vielmehr hatte es den Anschein, daß die Konzentrationskurve des Liquors gegenüber der des Serums zeitlich verschoben ist und Überschneidungen beider Kurven dadurch möglich werden.

Nur so können die Beobachtungen eine Erklärung finden, daß bei fallendem Blutspiegel die Liquorwerte in einzelnen Fällen höher als die Blutwerte liegen, bzw. noch Liquorwerte bei negativem Blutbefund vorhanden waren. Ein Unterschied hinsichtlich des Übertrittes von Hostacyclin in den Liquorraum zwischen Pat. mit entzündlichen meningealen Erkrankungen und solchen mit nicht entzündlich veränderten Meningen, auf die in der amerikanischen Literatur hingewiesen wird, konnte weder hinsichtlich der absoluten Liquorkonzentrationen noch des prozentualen Anteils zum Blutwert beobachtet werden.

Klinische Erfahrungen mit Tetracyclin

Über die klinische Brauchbarkeit von Tetracyclin liegen jetzt ausgedehnte Beobachtungen vor. So wurden die von Dimmling und Holle (12) vorgenommenen Versuche mit Tetracyclin an Patienten durchgeführt, bei denen eine Indikation zur Anwendung eines Breitspektrumantibioticums entweder aus therapeutischen oder aus prophylaktischen Gründen bei chirurgischen Erkrankungen bestand.

In einer Gruppe wurden 23 Patienten mit je einer Kapsel Hostacyclin zu 250 mg alle 6 Stdn. mehrere Tage lang behandelt.

Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle angegeben:

Wirksamkeit von 250 mg Tetracyclin alle 6 Std. oral bei 23 Pat.

A. Zur Prophylaxe

Operation und Erkrankung	Erfolg gut	Erfolg mäßig	kein Erfolg
1. Amputationen			
wegen arteriosklerotischer Gangrän, Endangitis	1		1
chron. Osteomyelitis			1
Fingerzertrümmerung	1		
2. Probethorakotomie, Bronchoskopie			
Probeexcision bei inop. Bronchial-Ca.	2		
3. Meniscusexstirpation	1		
4. Fistelrevision nach sacro-abd.Amp.	1		
5. Sequestrotomie wegen chron. Osteomyelitis	1		
6. Intraabdominale Granatsplitterentfernung	1		
7. Unfall, Platzwunden	2		

B. Zur Therapie

Operation und Erkrankung	Erfolg gut	Erfolg mäßig	kein Erfolg
1. Postoprative Bronchopneumonie	3		
2. Postoperative Fistelbildung nach Magenresektion	1		
nach Ausräumung einer chronischen Osteomyelitis			1
3. Pyelitis und Cystitis		1	1
4. Decubitalfistel bei Querschnittslähmung	1		
5. Zertrümmerungsfraktur an Ober- und Unterschenkel. Decubitalulcera	1		
6. Chronische Osteomyelitis tibiae			1
7. Abszeßbildung beiderseits bei Mamma-Ca. - Incision	1		

Die Ergebnisse aus einer weiteren Patientengruppe mit jeweils 2 Kapseln (500 mg) Hostacyclin sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

Wirksamkeit von 500 mg Tetracyclin oral alle 6 Std. bei 21 Pat.

A. Zur Prophylaxe

Operation und Erkrankung	Erfolg gut	Erfolg mäßig	kein Erfolg
1. Sacro-abdom. Amputation	1		
2. Embolotomie	1		
3. Cholecystektomie, Cholelithiasis	1		1
4. Oberschenkelamputation wegen ateriosklerotischer Gangrän			1

B. Zur Infektbehandlung

1. Temperaturen nach Infektionen vor allem mit Staphylokokkus aureus Bakt. coli und proteus	3
2. Steißbeinfistel,operative Ausräumung	1
3. Postoperative Cystitis	1
4. Mastitis mit Circumcision	1
5. Bronchitis nach Radiatio Mammae	1
6. Bronchopneumonien postoperativ	3
7. Coxitis tuberculosa und Mischinfektion	1
8. Mischinfektion bei Ulcus cruris	1
9. Postoperative Bauchdeckenphlegmone	1
10. Dammfistel nach gynäk. Operation	1
11. Postop. Tracheitis,Pharyngitis	1

Diskussion der klinischen Erfahrungen mit Tetracyclin

In den 11 Fällen, in denen von Holle und Dimmling 250 mg Tetracyclin zur Infektionsbekämpfung gegeben wurden, waren nur 3 Versager. Davon waren 2 Fistelbildungen nach Ausräumung einer chronischen Osteomyelitis, bei denen wegen der ungenügenden Durchblutung die Heilungsaussichten von vorneherein schlecht waren. Bei 6 Fällen, in denen Tetracyclin als Operationsschutz gegeben wurde, fand sich nur in einem Fall einer Amputation wegen Endangitis obliterans ein Versager. Auch hier waren schlechte Durchblutungsverhältnisse sicher am Mißerfolg nicht unbeteiligt. In 6 Fällen mit Tetracyclin zur Infektionsprophylaxe nach Operationen war kein Versager.

Ähnliche Erfolge wurden bei den 21 mit jeweils 2 Kapseln Hostacyclin (500 mg) alle 6 Stunden behandelten Patienten gesehen. In 15 Fällen zur Infektbehandlung, meist nach Operationen, war die Tetracyclinbehandlung nur einmal bei der Ausräumung einer Steißbeinfistel erfolglos. In 14 Fällen, bei denen eine Tetracyclintherapie als Infektionsprophylaxe nach Operation durchgeführt wurde, konnte in 2 Fällen, darunter eine doppelseitige Oberschenkelamputation wegen arteriosklerotischer Gangrän, eine Infektion nicht verhindert werden.

Nebenerscheinungen wurden bei diesen 44 Patienten, die 4 bzw. 8 Kapseln (à 250 mg) Tetracyclin erhalten hatten nur einmal in Form einer leichten Glossitis gesehen.

Nach parenteraler Verabreichung von täglich einer Dauertropfinfusion (500 mg) bei 30 Pat. ebenfalls mit chirurgischen Erkrankungen sahen Dimmling und Carstensen (22) 30 mal einen eindrucksvollen Erfolg, 16 mal als Infektionsprophylaxe bzw. Operationsvorbereitung und 14 mal zur Infektionsbehandlung. In 3 Fällen teilweiser Erfolg. Nur in 1 Fall, bei dem nach Rollplastik Eiterungen auftraten, zeigte sich keine Wirkung. Hier waren aber tetracyclinresistente Bakterien getestet worden.

Bei der operativen Versorgung kompletter Frakturen traten Sekundärheilungen viel seltener auf als zu erwarten gewesen wäre. Selbst ausgedehnte Eröffnungen der Markhöhlen großer Knochen wurden anstandslos vertragen. Es entstand der Eindruck, daß täg-

liche einmalige Verabreichung von 500 mg intravenös über höchstens 3-5 Tage völlig ausreichend war. Die intramuskuläre Therapie an 16 Patienten wurde anschließend über 3 bis 5 Tage oral weitergeführt. Diese kombinierte Therapie führte in 14 Fällen zum Erfolg. Die Behandlung war in 10 Fällen zur Infektbekämpfung und in 4 Fällen als Infektionsprophylaxe durchgeführt worden.

Bei 2 Patienten (chronische Osteomyelitis, Bauchdeckenphlegmone) lagen tetracyclinresistente Staphylococcen vor, sodaß ein Erfolg von vorneherein nicht zu erwarten war.

Bei diesen intravenös, bzw. intramuskulär mit Tetracyclin behandelten Patienten traten Nebenerscheinungen nie auf. Bei mehreren intramuskulär behandelten Kranken wurde lediglich ein gewisses Spannungsgefühl, sowie leichtes Schmerzgefühl angegeben. Abszeß- oder Infiltratbildungen traten nie auf. Bei intravenöser Infusion kam es niemals zu lokalen Reizerscheinungen im Sinne einer Endangitis oder Thrombophlebitis. Selbst mehrmalige Infusionen in die gleiche Vene wurde anstandslos vertragen. Niemals wurde über Schmerzen geklagt, auch nicht bei versehentlicher paravenöser Infiltration.

Ähnliche günstige Erfahrungen mit Tetracyclin wurden auch auf anderer Seite gemacht. So wurden von L a m b r e c h t (20) 100 Patienten ebenfalls aus chirurgischen Indikationen mit Tetracyclin behandelt. Er behandelte stets ohne vorhergehende bakteriologische Empfindlichkeitsprüfung, um die Erfolgsquote mit den in der Literatur niedergelegten Erfolgen nach Testung vergleichen zu können. Es wurden täglich 2 mal 500 mg intravenös in Form einer Dauertropfinfusion oder 2 mal 100 mg i.m. oder 4 mal eine Kapsel zu 250 mg oral gegeben. Nur in wenigen besonderen Fällen war eine Erhöhung der Tetracyclinmenge auf eine Gesamtdosis von 3 g in 24 Std. zu Beginn der Behandlung notwendig. Von diesen 100 so behandelten Patienten zeigten nur 6 keine Beeinflussung des Krankheitsverlaufes. Es seien noch die Erfolge bei einigen Krankheitsbildern hervorgehoben. Bauchfellentzündungen bei einem mehrere Stunden zurückliegenden Magengeschwürs- oder Zwölffingerdarmgeschwürsdurchbruch erlaubten infolge der günstigen Wirkung des Tetracyclins die Durchführung einer primären Magenresektion. Patienten mit eitriger oder perforierter Appendicitis zeigten bei Tetracyclinbehandlung nach der Operation einen schnellen Tempe-

raturabfall und Rückgang der peritonitischen Reizung. In der Unfallchirurgie zeigten schwere offene, teils mischinfizierte Unter- und Oberschenkelbrüche und große Hautablederungen, die nach chirurgischer Versorgung auf Penicillin oft nur gering ansprachen, bei gleichzeitigen täglichen Hostacyclingaben einen günstigen Heilungsverlauf. Eingriffe an Dünn- und Dickdarm wurden unter Tetracyclinschutz, vor und nach der Operation gegeben, durchgeführt. Infektionen durch Bakt. coli und Enterococcen ließen sich so weitgehend eindämmen. Schnelle Entfieberung und Nachlassen der entzündlichen Veränderungen gestatteten es bei Erkrankungen der Gallenwege oftmals den konservativen Behandlungsweg einzuschlagen. Die früher nach konservativer Behandlung der akuten Gallenwegserkrankungen mit Tetracyclinderivaten beobachteten Nebenerscheinungen wurden dabei nicht gesehen. Auf Grund des hohen Prozentsatzes an klinischen Heilungen hält Lambrecht es für gerechtfertigt, bei Anwendung von Hostacyclin auf eine routinemäßige Testung der Krankheitserreger zu verzichten.

F i n l a n d und Mitarb. (4) berichten über die Behandlungserfolge von 118 wegen internen und urologischen Erkrankungen behandelten Patienten.

Die meisten dieser Patienten erhielten wegen Harnwegsinfektionen Tetracyclin. Von 14 akuten Infektionen sprachen 11 ausgezeichnet an (10 durch Esch. coli und 1 durch M. pyog. varus bedingt). 3 wurden gebessert (durch Esch. coli, Proteus und Enterococcus bedingt).

Von den übrigen chronischen oder recurrierenden Harnwegsinfektionen - meist Mischinfektionen und von irreparablen Schädigungen begleitet - reagierten nur wenige gut in klinischer und bakteriologischer Hinsicht, während andere nur gebessert wurden. Die Keime kehrten oft schnell zurück.

Von 35 akuten Exacerbationen bei chronischen Harntraktinfektionen sprachen 7 sehr gut an, während 10 gebessert wurden. Hiervon waren 8 durch Esch. coli, 3 durch a. aerogenoses, 2 durch Ps. aeruginosa und 4 durch Mischinfektionen bedingt. Von den unbeeinflußten waren 5 durch Esch. coli, 3 durch Proteus und 10 durch Mischinfektionen bedingt.

Bei 15 akuten Pneumonien zeigte sich in 13 Fällen ausgezeichnete Wirkung. 2 wurden gebessert. Diese Pneumonien waren durch

spez. Typen von Pneumococcen, M. pyogenes var. aureus sowie fragliche Pneumococcen bedingt. Eine Pneumonie, die nur gebessert wurde, war primär atypisch.

Bei 27 chronischen bronchopneumonischen Infekten mit akuter Exacerbation wurde in 3 Fällen ausgezeichnete Wirkung, in 13 Fällen Besserung beobachtet. Von den Fällen mit ausgezeichneter Wirkung war einer vorwiegend durch Pneumococcen, die anderen durch H. influenzae und 7 Fälle durch Mischinfektion bedingt. Die 11 unbeeinflußten Infektionen waren durch H. influenzae (1 Fall) M. pyogenes varus (2 Fälle), Tbc (2 Fälle) und durch Mischinfektionen (6 Fälle) bedingt. Die beste Wirkung zeigte sich bei Patienten, in deren Sputum haemophile Influenzabakterien vorherrschten.

6 Patienten mit akuter durch haemolytische Streptococcen hervorgerufener Pharyngitis und ein Patient mit durch Pneumococcen bedingter Pharyngitis zeigten in jedem Fall hervorragende klinische und bakteriologische Ansprechbarkeit. Die übrigen Patienten litten unter mannigfachen Infektionen, wie Staphylococcensepsis, Gastroenteritis, Sonne Dysenterie, eitriger Otitis etc. Hier zeigten sich meist gute bis ausgezeichnete Erfolge. Bei einigen anderen, so in einigen Fällen mit Fieber unklarer Genese, Myocardinfarkt, Lungenstauung und Fieber, Coma hepaticum, verschiedenen Geschwüren bei Mischinfektion konnte kein bzw.nur ungenügender therapeutischer Effekt erzielt werden.

Im ganzen gesehen entsprachen die therapeutischen Ergebnissen denen, die von Terramycin oder Aureomycin zu erwarten gewesen wären.

F i n l a n d und Mitarb. (4) sahen Nebenerscheinungen auf Symptome des Magen-Darmtraktes beschränkt. Diese waren weniger häufig und schwer als die bei Medikation mit Chloro- und Oxytetracyclin früher festgestellten. 5 Patienten hatten Durchfälle bei oraler Tetracyclintherapie. Die meisten waren leicht und nur in einem Falle waren im Stuhl eine größere Anzahl Staphylococcen und Enterococcen. Ein anderer Patient hatte eine mäßige Anzahl von Staphylococcen und Enterococcen mit überwiegend gewöhnlichen Stuhlbakterien. Die gastroentestinalen Nebenerscheinungen beschränkten sich auf diejenigen Patienten, die Tetracyclin als Kapsel erhalten hatten mit Ausnahme 1 Falles.

Bei i.v. Infusionen von 0,5 bis 1,0 g in einer oder mehreren Gaben in Abständen von 12-24 Stunden zeigten sich keine Nebenerscheinungen. Es wurden allerdings insgesamt niemals 2 g Tetracyclin überschritten. Bei einmaliger Gabe von 250 - 1000 mg für verschiedene Studien traten niemals irgendwelche Nebenerscheinungen auf.

Helmut G r o s (18) berichtet über 26 an der Universität Mainz mit Tetracyclin behandelten Patienten. Diese erhielten Tetracyclin ausschließlich oral. Darunter befanden sich 10 Patienten mit Cystitiden und Pyelitiden, 8 Affektionen der Gallenwege, 1 Fall mit Endocarditis lenta und 1 Fall von Morbus Bang.

Sehr eindrucksvoll war die Wirkung auf Morbus Bang. Bei der Aufnahme bestand Fieber von 39°. Agglutination auf Bang 1:800. Bereits am 3. Tage kritische Entfieberung. Am 7. Tag war der Patient völlig fieberfrei. Die Kontrolluntersuchungen nach einem Monat ließen keinen krankhaften Befund mehr erkennen. Desgleichen war die Agglutinationsprobe negativ.

Bei 1 Patienten mit Endocarditis lenta ließen sich aus dem Blut wiederholt vergrünende Streptococcen züchten. Nach Verabreichung von 40 mg Tetracyclin waren alle Symptome einer Endocarditis verschwunden.

Bei den Cystitiden und Pyelitiden sprachen die akuten Fälle sehr gut an, während die chronischen Fälle kaum reagierten. Von den 7 Gallenblasenaffektionen und einer gedeckten Perforation der Gallenblase wurde kein Therapieerfolg beobachtet.

Bei den Bronchopneumonien war der Erfolg ebenso wie bei den Pneumonien sehr gut.

Bei den 25 Patienten von Helmut G r o s wurden bei einer Gesamtdosis zwischen 20 und 40 mg in keinem Falle Unverträglichkeitserscheinungen gesehen. Lediglich bei einer Patientin mit Endocarditis lenta kam es gegen Ende der Behandlung zum Auftreten von breiigen Stühlen. Bei 2 Patienten war zunächst eine Behandlung mit Terramycin eingeleitet worden, doch zwangen bereits nach einigen Tagen erhebliche gastrointestinale Erscheinungen zum Absetzen des Mittels. Tetracyclin wurde dann anstandslos vertragen.

In der amerikanischen Literatur liegen weitere Arbeiten über die klinische Wirksamkeit von Tetracyclin von M i l b e r g , K a h m i und Mitarbeiter (13) vor. Hier wird über die Behandlung von 118 Patienten mit verschiedenen Infektionen mit Tetracyclin berichtet. Diese waren meist urologische und solche der Respirationsorgane. Die Medikation erfolgte in verschiedenen Dosierungen. Die Ergebnisse wurden mit denen von Chloro- und Oxytetracyklin bei ähnlichen Infektionen verglichen. Darunter waren 40 Patienten mit Harnweginfektionen, die mit verschiedenen Dosen behandelt wurden. In dieser Gruppe waren 28 Infektionen mit Proteus und 4 mit Pyoceaneus. Bei 4 dieser Pat. mit Proteusinfektion und 1 mit Pyoceaneusinfektion wurde der Urin andauernd klar und die Kultur negativ. Im Anschluß daran unterzogen sich diese Patienten chirurgisch-urologischen Eingriffen. Hierbei zeigte sich unzweifelhaft eine Verbesserung der Operationsergebnisse durch die vorhergehende Tetracyclintherapie. Patient.mit ähnlichen Infekten, die zuerst operiert und dann mit Tetracyclin behandelt wurden, sprachen auf die Therapie nicht an.

Alle anderen behandelten Infektionen zeigten mit Ausnahme eines Patienten (Bakt. coli) gute bis ausgezeichnete Erfolge.

In der deutschen Literatur findet sich eine größere Arbeit über Behandlung mit Tetracyclin an 250 Patienten von Gerd S c h w a r t i n g (19). Es handelte sich ausschließlich um stationäre und schwerkranke Patienten. Tetracyclin wurde in erster Linie oral gegeben, wobei die Tagesdosis nie über 1 g betrug. In schweren toxischen Fällen wurde die Therapie durch eine i.v.-Gabe von 500 mg eingeleitet. Ausgesprochen hochfieberhafte septisch verlaufende Erkrankungen wurden u.U. auch über längere Zeit i.v. behandelt. Bei einem Teil der Patienten wurde auch Achromycin intramuskulär angewandt. Meist schienen selbst bei schwerkranken Patienten 200-300 mg i.m. zu genügen. Hierüber liegen jedoch noch nicht ausreichende Erfahrungen vor, um eine endgültige Beurteilung geben zu können. Die Behandlungsdauer betrug 5 bis höchstens 10 Tage; bei Sepsis, Cholangitis und Colitis ulcerosa auch bis 3 Wochen. Bei einer Patientin mit primär atypischer Pneumonie wurde Achromycin bei guter Verträglichkeit

44 Tage lang verabreicht. Bei 51 primär bakteriellen Pneumonien konnte ein sehr guter klinischer Erfolg festgestellt werden. Bereits nach 12 bis 18 Stunden waren alle Patienten aus dem Stadium der toxischen Allgemeininfektion heraus. Die Letalität betrug 0 % gegenüber 6 % bei Sulfonamid- und 2,5 % bei Penicillinbehandlung. (Aus einer Statistik nach Bürger, Univ. Klinik, Mainz.)

Bei den sekundären bakteriellen Pneumonien und Bronchopneumonien waren die Resultate wegen des höheren Alters der Patienten, sowie der häufigeren cardialen und emphysematösen Komponente wesentlich ungünstiger. Doch können diese Mißerfolge kaum dem Antibioticum zur Last gelegt werden. Sehr gut waren die Erfolge bei 4 atypischen Pneumonien (Viruspneumonien). Darunter befand sich eine 24 jährige Frau mit schwerer hämolytischer Anaemie, Hb 19 %, die unter langfristiger Cortison-Achromycinbehandlung geheilt wurde.

Von 2 Lungenabszessen wurde ein Fall rasch zur Abheilung gebracht, in einem anderen Fall resultierte eine kleine Resthöhle.

Bei purulenten Bronchitiden und Bronchiektasen kann Achromycin vorübergehend von großem Nutzen sein. Durch die besonderen anatomischen funktionellen Verhältnisse lassen sich aber Rezidive nicht sicher vermeiden. Bei einem status asthmaticus kann durch Beseitigung der Infektionskomponente Besserung bewirkt werden.

Infektionen der Leber und Gallenwege zählen zu den hauptsächtlichsten Indikationen der Tetracyclintherapie, da die Tetracycline in aktiver Form und hohen Konzentrationen in der Leber angereichert und mit der Galle in den Darm ausgeschieden werden. Die aktute Cholecystitis läßt sich auch bei erheblicher Pericholecystitis und beginnenden peritonitischen Symptomen noch ausnahmslos durch die antibiotische Behandlung beherrschen. Von 31 Fällen kam nur eine 86 jährige Frau an einem Rezidiv mit akutem pankreatischem Schub ad exitum. Die akute Cholangitis ist häufig eine Zweitkrankheit, die bei vorliegender Abflußstörung trotz massiver antibiotischer Therapie ohne Intervention des Chirurgen nicht zum Abklingen zu bringen ist. Immerhin kann

auch in diesen Fällen der allgemeine septische Zustand zeitweilig so weit beherrscht werden, daß eine Operation möglich wird. Von insgesamt 17 akuten Cholangitiden verlor S c h w a r t i n g nur einen Fall, 6 Stunden nach Klinikaufnahme, also bevor das Antibioticum überhaupt gewirkt haben konnte. 2 Fälle machten noch im cholangitischen Schub eine chirurgische Intervention erforderlich. Von den übrigen 14 Patienten wurden 9 im Intervall operiert. Bei der chronischen Cholangitis ist die Möglichkeit einer alleinigen antibiotischen Therapie noch beschränkter. In einer größeren Anzahl von Fällen ist hier eine chirurgische Revision erforderlich.

Von 27 Fällen, darunter 6 Postcholecystektomiesyndrome, konnten 9 Fälle durch alleinige Achromycingaben geheilt werden, bei weiteren 7 Pat. wurde eine vorübergehende Fieberfreiheit erzielt. In 18 Fällen war eine Operation nicht zu vermeiden, davon hatten 10 Patienten Steine, 6 Carcinome und 2 entzündliche Stenosen als Grundleiden. Die Duodenalsondierung hatte folgende bakteriologische Ergebnisse: Reinkultur von E coli (6 Fälle), E Coli-Mischinfektionen (10 Fälle), Mischflora mit Enterococcen, Proteus, Hefen und Anaerobier (5 Fälle).

Obwohl das Hepatisvirus nicht tetracyclinempfindlich ist, wurden in Übereinstimmung mit Rissel und Beckmann 6 schwere Fälle präkomatöser Hepatitiden mit Achromycin behandelt, schon um Superinfektionen vorzubeugen, Es ergab sich von der Behandlung ein sehr günstiger Eindruck, jedenfalls ging keiner dieser schweren Fälle letal aus.

Von 2 Sepsisfällen wurde eine Staphylococcenmeningitis post abortum mit Lungenabszeß durch eine 16 tägige i.v. Behandlung (täglich 1,5 bzw. 1 g) geheilt, nachdem sie durch verschiedene Antibiotica und ein orales Tetracyclin nicht beherrscht werden konnte. Eine Proteussepsis wurde erwartungsgemäß mit der in vitro- Resistenz nicht beeinflußt. Bei colitis ulcerose ist, da die Dysbakterie nicht das primäre pathogene Moment darstellt, eine alleinige antibiotische Therapie auf die Dauer kaum von Erfolg, wohl aber mit anderen Maßnahmen, z.B. ACTH kombiniert oder als Operationsvorbereitung. Mit dieser Einschränkung wurden eindeutig bessere vorübergehende Beeinflussungen erzielt als mit den vorher angewandten Sulfonamiden.

In seiner ersten 1954 erschienenen Arbeit erwähnt Gerd Schwarting (19) die ausgezeichnete Verträglichkeit von Tetracyclin. Bei 74 mit der üblichen Dosis (250 bis 500 mg alle 6 Stunden) behandelten Patienten sah er nur einmal Erbrechen, 1 mal leichten Durchfall und 5 geringfügige Glossitiden. Allergische Reaktionen traten nicht auf. In seinem zweiten größeren Bericht sind die Nebenerscheinungen an über 250 behandelten Patienten wie folgt angegeben:

	schwer	leicht
Übelkeit und Erbrechen	0	9
Diarrhoen	2	8
Glossitiden	5	8
Zungensoor	2	-

Die Gesamtzahl der Nebenerscheinungen lag unter dem erwarteten Durchschnitt. Am häufigsten waren leichte Dyspepsien. Bei diesen war nicht immer klar erkennbar, ob sie nicht auch durch das Grundleiden bedingt waren. Die Diarrhoen können durch lokale Reizung infolge mangelhafter Lösung bedingt sein. Sie sind dann durch reichliche Flüssigkeitsaufnahme zu vermeiden. Bedenklicher sind die pseudomembranösen Colitiden durch Entwicklung resistenter Stämme.- In erster Linie koagulapositive Staphylococcen.

In der Stuhlkultur überwog Proteus. Es besteht jedoch keine Gesetzmäßigkeit zwischen dem Auftreten von Colitiden und der Art des Antibioticums und Behandlungsschema. Die Glossitiden traten schon nach kurzfristiger Behandlung auf, so daß in den wenigen Tagen wohl nicht durch Vitaminmangel bedingt sein können. Schwarting stimmt aber mit Schröder darin überein, daß bei Infekten ein latenter Vitaminmangel vorliegt und die Antibiotica in den intermittierenden Vitaminstoffwechsel im Sinne einer Blockierung eingreifen.

Lützenkirchen und Schoog (5) haben Achromycin bei den gleichen Indikationen angewandt, wie sie für Aureomycin und Terramycin gelten. Sie konnten entsprechende Resultate erzielen. In Übereinstimmung mit Samuel u.a. glauben sie eine bessere Verträglichkeit des Achromycin im Hinblick auf die bei einem Breitspektrumantibioticum eintretenden Nebenwirkungen seitens des Verdauungstraktes feststellen zu können.

D i e h l und M a r x (15) behandelten ebenfalls 60 Patienten mit Tetracyclin. Es waren ausnahmslos schwere Fälle, sei es, daß die bisherige Therapie mit Penicillin oder Streptomycin erfolglos geblieben war, sei es, daß besondere Komplikationen vorlagen. Bei 30 Kranken wurde ein voller klinischer Erfolg mit rascher Entfieberung erzielt. In weiteren 18 Fällen weitgehende Besserung. Bei 12 Kranken kein Erfolg. Hier waren allerdings Komplikationen für den klinischen Verlauf von entscheidender Bedeutung. Die Sektion entdeckte z.B. bei einem Kranken mit eitriger Meningitis einen zusätzlichen Erweichungsherd im rechten Schläfenlappen.

Bei oraler Verabreichung der Präparates sahen Diehl und Marx durchwegs gute Verträglichkeit. Nur in 2 Fällen kam es zu vorübergehendem Erbrechen. In 2 weiteren Fällen traten flüchtige, nicht schwere Durchfälle auf. In keinem Falle mußte das Präparat wegen Unverträglichkeitserscheinungen abgesetzt werden. Um einen Vergleich mit Oxy- und Chlorotetracyclin zu bekommen, stellten die Autoren die Nebenerscheinungen bei je 60 mit diesen Präparaten behandelten Personen zusammen. Das Ergebnis zeigt nachfolgende Tabelle:

	Zahl der Fälle	Erbrechen	Durchfall
Tetracyclin	60	2	2
Oxytetracyclin	60	6	10
Chlorotetracyclin	60	11	8

Es zeigt sich also bei gleichgutem therapeutischem Effekt eine wesentlich bessere Verträglichkeit des Tetracyclin gegenüber seinen Derivaten, was mit den in der Literatur niedergelegten Erfahrungen anderer Autoren übereinstimmt.

Nebenerscheinungen anderer Art wurden von Diehl und Marx nicht beobachtet. Die lokale Verträglichkeit von intramuskulär gespritztem Tetracyclin war ausreichend gut. Abgesehen von Druckgefühl und unter Umständen auch geringen Schmerzen, die spätestens nach 1 ½ Stunden abklangen, wurden keine Komplikationen in Form von Abszeßbildungen oder Infiltraten gesehen.

Bei vergleichenden Untersuchungen gaben P u t n a m , H e n d r i c h s und W e l c h (14) 217 gesunden Männern täglich 2 g Tetracyclin und zwar erhielten zu Vergleichsuntersu-

chungen 111 Personen Tabletten und 102 Personen Kapseln. Dabei traten bei 6 Patienten, die Tabletten erhielten und 4 Patienten, die Kapseln erhielten Übelkeit auf. 1 Patient, der Kapseln erhalten hatte, erbrach am 2. Tag. In keinem dieser 10 Fälle mußte die Behandlung unterbrochen werden.

Von den insgesamt 217 Personen hatten 4 allergische Hautreaktionen, davon zwangen 2 zum Absetzen des Präparates. Bei einem dieser Fälle, bei denen sich Veränderungen an der Mundschleimhaut zeigten, hatte sich schon früher ein sehr starkes angioneurotisches Ödem im Anschluß an eine Penicillinbehandlung entwickelt.

Im anderen Fall war erst vor 2 Wochen Penicillin injiziert worden. Hier entwickelte sich ein Nesselausschlag.

Bei 5 Personen, die Tabletten und 1 die Kapsel genommen hatten, trat allgemeiner Juckreiz auf. 8 Personen der Kapselgruppe und 4 Personen der Tablettengruppe hatten Pruritus ani. Ein Patient der Kapselgruppe Pruritus in der Leistengegend.

Offene Durchfälle ereigneten sich nur in einem Falle der 217 Patienten und zwar in der Tablettengruppe. Weiche Stühle wurden in beiden Gruppen gesehen. 20 in der Kapsel- und 38 in der Tablettengruppe. Bei allen Untersuchungen fiel auf, daß Nebenerscheinungen bei Einnahme von Tabletten wesentlich häufiger waren. Insgesamt ergab sich aus diesen Untersuchungen etwa folgendes Bild:

		Tabletten		Kapseln
Übelkeit		5,4 %		3,6 %
Erbrechen	unter	0,5 %		0 %
Juckreiz	ca.	4 %	ca.	4 %
Durchfälle		0,39%		0 %
Weiche Stühle		14,8 %		7,8 %

Insgesamt hatten 60 % in der Kapselgruppe und 50 % in der Tablettengruppe keinerlei Nebenerscheinungen.

Aus den schon in großer Anzahl vorliegenden Veröffentlichungen ergeben sich sowohl in der deutschen als auch in der ausländischen Literatur als Hauptindikationen für eine Tetracyclintherapie Infektionen der Leber und Gallenwege, da die Tetracycline in aktiver Form in der Leber angereichert werden.

Ebenso erweist sich Tetracyclin wegen der hohen Harnwerte besonders günstig zur Behandlung von Infektionen der ableitenden Harnwege. Bei chronischen Erkrankungen der genannten Art darf allerdings wegen der bestehenden Organveränderungen nur mit vorübergehenden Erfolgen gerechnet werden. Weitere gute Therapiemöglichkeiten ergeben sich für die Behandlung von Pneumonien. Hier darf fast stets mit Heilung gerechnet werden. Bei chronischen Infektionen der Lunge und des Bronchialsystems kann Tetracyclin von Nutzen sein, wenn sich auch Rezidive nicht sicher vermeiden lassen.

Bei chirurgischen Indikationen waren die Erfolge mit Tetracyclin, sowohl als Prophylaxe, als auch zur Infektionsbekämpfung ausgezeichnet. Bei einigen Fällen, in denen kein eindeutiger Erfolg der Tetracyclintherapie gesehen wurde, konnte dieser wegen der ungünstigen Verhältnisse (schlechte Durchblutung, alte chronische Eiterungen u.ä.) von vorneherein nicht erwartet werden.

Vergleicht man die Erfolge bei der Behandlung mit Tetracyclin mit denen, die mit Oxytetracyclin, Chlorotetracyclin oder einem anderen Antibioticum erzielt wurden, so ergibt sich eine sicher ebenso gute und oft noch bessere Wirkung von Tetracyclin gegen fast alle Infektionen. In Bezug auf Nebenerscheinungen und Intoxikationen erweist sich Tetracyclin jedoch allen anderen Breitspektrumantibiotica weitaus überlegen. Tetracyclin kann deshalb oft dann noch angewandt werden, wo alle anderen Antibiotica wegen Unverträglichkeitserscheinungen versagen. Wo niedrige Dosierungen nicht mehr ausreichen können auch unbedenklich höhere Dosen verabreicht werden. Das Wirkungsspektrum von Tetracyclin deckt sich etwa mit dem von Aureomycin und Terramycin und ist damit größer als das aller anderen Antibiotica. Tetracyclin ist deshalb bei allen Infektionen in Betracht zu ziehen, bei denen ein Breitspektrumantibioticum indiziert ist. Wegen seiner großen Wirkungsbreite kann Tetracyclin auch ohne vorherige bakteriologische Testung verabreicht werden. Resistenzsteigerungen bei wiederholten Gaben sind bis jetzt kaum bekannt geworden.

Als Dosierung erwies sich durch die klinische Erfahrung eine Gabe von 250 mg in leichten Fällen, in schweren Fällen von

500 mg alle 24 Stunden als ausreichend. In einigen Fällen (Endocarditis, chronische Eiterungen u.ä.) führten erst wesentlich höhere Dosen z.T. bis 1000 mg alle 6 Stunden zum Erfolg. Selbst diese hohen Dosen wurden anstandslos vertragen.

Die intravenöse Injektion erwies sich in manchen Fällen überaus wirkungsvoll. Als gewöhnliche Dosierung war eine einmalige tägliche Infusion von 500 mg über höchstens 3-5 Tage völlig ausreichend. Bei der intravenösen Behandlung zur Prophylaxe und Infektionsbekämpfung aus chirurgischer Indikation wurden kaum Versager gesehen.

Bei intramuskulärer Verabreichung wurde niemals über stärkere Schmerzen geklagt. Abszesse oder Infiltratbildungen traten nie auf. Kombinierte intramuskulär-orale Therapie, bei der die intramuskuläre Therapie nach 2 bis 3 Tagen oral für einige Tage weitergeführt wurde, führte fast immer zum Erfolg, während intramuskuläre Tetracyclinbehandlung allein nicht immer ausreichend zu sein scheint. Die gewöhnliche Dosierung war 100 mg alle 6 bzw. 200 mg alle 12 Stunden.

Zusammenfassung

Tetracyclin ist ein Antibioticum, das entweder reduktiv aus Aureomycin oder fermentativ aus einer Streptomycesart gewonnen werden kann. Chemisch gesehen ist es die Grundsubstanz der schon länger bekannten und sehr wirksamen Antibiotica Terramycin und Aureomycin (Oxy- und Chlorotetracyclin). Es ist unter den Bezeichnungen Achromycin (Lederle), Tetracyn (Pfizer), sowie Hostacyclin (Tetracyclin Hoechst) im Handel. Bakteriologisch hat es im wesentlichen dasselbe Wirkungsspektrum wie Terramycin und Aureomycin. Es ist somit gegen die meisten grampositiven und gramnegativen Bakterien sowie gegen die großen Viren und Rickettsien gut wirksam. Vor Aureomycin und Terramycin zeichnet es sich jedoch durch größere Stabilität, vor allem gegen Wärme, bessere Löslichkeit und langsameren Abbau aus. Dadurch werden wesentlich höhere und länger anhaltende Blut= und Gewebsspiegel als mit den beiden anderen Antibiotica erzielt. Selbst bei einmaliger oraler Gabe von 250 mg oder 500 mg als Infusionen werden therapeutische Blutspiegel von 6 bzw. 24 Stunden garantiert. Diese Spiegel liegen höher als diejenigen Konzentrationen von Tetracyclin, die aus in-vitro-Testen zur Hemmung selbst wenig empfindlicher Keime angegeben wurden. Diese Konzentrationen werden schon bei Gabe von nur 250 mg alle 6 Stunden niemals unterschritten. Bei Infusionen ist eine Dosis von 500 mg alle 24 Stunden vollkommen ausreichend. Bei intramuskulärer Injektion werden bei 100 mag alle 6 Stunden und 200 mg alle 12 Stunden Blutspiegel erreicht, die zur Hemmung der empfindlichen Erreger ausreichend sind. Da diese Injektionen jedoch meist auch durch orale Medikation weitergeführt, bzw. ergänzt werden, dürften sich hier ebenfalls ausreichende Konzentrationen erreichen lassen. Ein endgültiges Ergebnis der intramuskulären Anwendung kann aus den wenigen bis jetzt angegebenen Injektionsbehandlungen noch nicht festgelegt werden.

In der klinischen Anwendung zeigte Tetracyclin mindestens ebenso gute Wirksamkeit wie Aureomycin und Terramycin und ist deshalb bei allen Infektionen in Betracht zu ziehen, bei denen

ein Breitspektrumantibioticum indiziert ist. Wegen der hohen Harnspiegel können Infektionen der ableitenden Harnwege als Hauptindikation für Tetracyclin gelten. Ähnliches gilt für Infektionen der Leber und der Gallenwege. Weitere gute Behandlungsmöglichkeiten bieten sich für Tetracyclin bei Pneumonien und chirurgischen Erkrankungen. Die Toxizität von Tetracyclin ist nur sehr gering. Orale Gaben von 1 g wurden längere Zeit ohne Nebenerscheinungen vertragen. Solche traten nur in 4-6 % der Fälle im Gegensatz zu Oxy- und Chlorotetracyclin mit 20 - 30 % auf. Die Nebenerscheinungen sind meist gastrointestinaler Art. Größtenteils handelt es sich nur um leichte Beschwerden, die nach Ende der Medikation abklingen. Ein Absetzen des Medikamentes war nur in ganz vereinzelten Fällen notwendig. Dagegen wurde Tetracyclin oft noch in Fällen anstandslos vertragen, bei denen alle anderen Antibiotica zu schweren Nebenreaktionen geführt hatten.

Als gewöhnliche Dosis ergab sich aus bakteriologischen sowie aus klinischen Beobachtungen eine Dosierung von entweder 250-500 mg alle 6 Stunden oral oder 500 mg i.v. in 24 Stunden und 100 mg alle 6 bzw. 200 mg alle 12 Stunden bei intramuskulärer Applikation.

Tetracyclin zeichnet sich durch gute Verträglichkeit und höhere Blut- und Gewebskonzentrationen vor allen anderen vergleichbaren Antibiotica aus. Infolge seines breiten Spektrums kann es auch ohne vorhergehende bakteriologische Testung angewandt werden, ohne daß merklich schlechtere Ergebnisse wie nach vorheriger Testung erzielt werden (Lambrecht (20)).

Resistente Stämme sind bis jetzt praktisch nur unter Laboratoriumsbedingungen beobachtet worden.

Am Schlusse meiner Arbeit möchte ich nicht versäumen, Herrn Privatdozenten Dr. H o l l e für die freundliche Überlassung des Themas herzlichst zu danken.

Ferner sei Herrn Professor Dr. W a c h s m u t h für die gütige Übernahme des Korreferates ebenso herzlich gedankt.

Mein besonderer Dank gilt schließlich den Herren Privatdozenten Dr. H o l l e und Dr. D i m m l i n g für ihre Anleitungen und Überlassung von Literatur.

Literaturangabe

1. I.H. Boothe, I. Morton, Petesi, Wilkinson und Williams: Chemistery of Tetracycline. +)
2. N. Bohonos, A.c. Dornbush, Feldmann, Martin, Pelcak and Williams: In virtro Studies with Chlorotetracycline , Oxytetracycline and Tetracycline. +)
3. Arthur R. English, SY.P'An. Tom J. Mc. Bride, Josef F. Gardochi, Gerhard van Halsema and Wright: Tetracycline-Microbiologic, Pharmacologic and Clinical Evalution +)
4. Samuel S. Wright, Elmer, M. Purcel, Ben de Love Jr. Thomas W. Maxwell and Finland, Mou, Edward Kase: Clinical and Laboratory Observations on Tetracycline.
5. A. Lützenkirchen und M. Schoog: Vergleichende bakteriologische und tierexperimentelle Untersuchungen und klinische Beobachtungen über Tetracyclin. Arzneimittelforschung August 54, Heft 8,S.485.
6. Maxwell Finland, M. Elmer, Samuel, S. Wright, Ben del Love.Jr. Thomas W. Mou und Mitarbeiter.: Journ. Am. Med. Ass. 13. Febr. 1954. Vol. 154. Nr. 7,S. 561.
7. Samuel Wright and Finland: Cross Resistance among 3 Tetracyclines Proc. of the Soc. for Exper. Biolog. and Med. Jan. 54, Bd. 85, Nr. 1 S. 40.
8. Vgl. Walter Heilmeyer, L. Antibioticafibel (Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1954).
9. Raymond, W. Cunnigham, I.R. Hines, Edgar H. Stockey, Robert E. Vessey and Nickolaus N Yuda: Pharmacologie of Tetracycline. +)
10. I.S. Kiser, G.C.de Mello, V. Eve., H. Lindh., L. Malone, A. Schürr; F. Popken and M.K. Waters: A Comperativ Evaluation of Chlorotetracycline, Oxytetracycline and Tetracycline in Experimentall Infektions. +)
11. Otto Fenner, Lothar Hallmann und Mitarb.: Die Tetracycline. Vergl. Untersuchungen zwischen in vitro und in vivo Wirksamkeit unter Berücksichtigung des Aureomycims. Dtsch. Med. Wschr. Jg. 79, Dez. 54 Nr.50, S. 1861- 1865.
12. Th. Dimmling, F. Holle: Experimentell-Klinische Untersuchungen über Hostacyclin (Tetracyclin Hoechst). 1. Mitteilung: Resorption und Ausscheidung nach oraler Verabreichung. Ärztl. Forschg. Nr. 1, 1956.
13. Max B. Milberg, Bernhard Kahni and Morris, M. Banowitsch: Antibiotics and Chemotherapy. 104:1086 (1954).
14. L.E. Putnam, F.D. Hendrichs and H. Welch: Tetracycline a new Antibiotic. +)

15. W. Diehl und Marx: Klinisch experimentelle Untersuchungen mit Tetracyclin. Die Med. Nr. 33/34: 1118 (1954)

16. Elmer, Purcell, Samuel Wright, W. Thomas, Maxwell Finland. Blood Levels and Urinary Excretion in Normal Subjekts after Ingestion of Tetracycline Analogs. Proc. of Soc. for Exper. Biolog. and Med. Jan. 54, Bd. 85, Nr. 1, S. 61.

17. Gerd Schwarting: Erste Erfahrungen mit Achromycin. Dtsch. Ges. für Innere Medizin. Heft 60, S. 738, 1954.

18. Helmuth Gros: Tetracyclin ein neues Breitspektrumantibioticum aus der Tetracyclingruppe. Die Medizinische 25. Sept. 54 Nr. 39 S. 1316.

19. Gerd Schwarting: Möglichkeiten und Grenzen der Tetracyclintherapie. Med. Klinik Jahrg. 50 Nr. 28 Juli 55.

20. R. Lambrecht: Behandlung mit Antibiotica ohne Resistenzbestimmung der Krankheitserreger. Ärztliche Praxis Jg. VI, Nr. 30, Sept. 55.

21. Aubre, de L. Maynard, Josef. C. Androla: Tetracyclin Hydrochlorid Studies an Absorption, Diffusion, Excretion and Clinical Trial. +)

22. Th. Dimmling und Carstensen: Experimentell-klinische Untersuchungen über Hostacyclin. II. Mitteilung. Resorption und Ausscheidung nach parenteraler Verabreichung. Ärztliche Forschung, Jg. 10, H. 2.

23. Th. Dimmling, Joachim Gerlach, Gustav Simon, Josef Steger: Experimentell klinische Untersuchungen über Hostacyclin. III. Mitteilg. Serum- und Liquorwerte nach oraler Verabreichung. Ärztliche Forschung Jg. X, H. 3, S. 1/151-1/156.

24. Finland, M., Purcell, E.M., Wright, S.S., Ben Del Love, Mout, T.W. and Kass, E.H.: Journ.Am.Med.A.154 Nr.7 S. 561, 1954.

25. Maynard, de, A. Andriola, J.C. and Frigo, +)

26. Wood, W.S. and Kipnis, G.P. +)

27. Wellman, W.E. Dodge, H.W. Petersen, M.C.and Heilman, F.R. Proc. Staff. Mayo-Klinik 30, 201 (1955).

28. Minieri, P.P. Firman, M.C. Mistretta und Mitarb. +)

+) Ten Papers on Tetracyclin Deliverd at Symposium an Antibiotica. Reprinted from Antibiotics Annual 1953/54, Medical Encyclopedia, Inc. New York.

L e b e n s l a u f

Ich, Josef H i l d e n b r a n d , wurde am 19.III. 1928 als Sohn des prakt. Arztes Dr. Thomas Hildenbrand und seiner Ehefrau Agnes Hildenbrand, geb. Baucke, in Würzburg geboren. Von meinem 6. Lebensjahre an besuchte ich die Volksschule in Würzburg. 1938 trat ich in die Oberschule des Collegs St. Blasien im Schwarzwald, ein. Nach dessen Auflösung im Frühjahr 1939 besuchte ich das Realgymnasium (damals Oberschule am Rennwegerring) zu Würzburg. Im Januar 1944 wurde ich als Luftwaffenhelfer nach Schweinfurt eingezogen und erhielt auch dort weiteren Unterricht. Nach meiner Entlassung als Luftwaffenhelfer im Februar 1945 war ich bis zum Zusammenbruch beim Reichsarbeitsdienst. Danach erhielt ich einige Monate in Haßfurt Privatunterricht. Im Frühjahr 1946 trat ich dann ins Gymnasium Münnerstadt (das in den oberen Klassen damals auch als Oberschule geführt wurde) ein und bestand im Juli 1946 das Abitur. Ab Wintersemester 1946/47 studierte ich in Würzburg Medizin. 1950 bestand ich mein Physikum und im Oktober 1953 mein Staatsexamen. Anschließend war ich ½ Jahr (bis Mai 1954) im Kreiskrankenhaus Haßfurt als Pflichtassistent auf der Internen Abteilung tätig. Dann folgte ½ Jahr auf der Chirurgischen Abteilung des Juliusspitals Würzburg meine Ausbildung, anschließend half ich in der väterlichen Praxis mit. Von Mai 1955 bis August 1955 war ich als Volontär an der Chirurgischen Poliklinik Würzburg und von November 1955 bis Februar 1956 an der Universitäts-Frauenklinik Würzburg tätig. Seit April 1956 bin ich als Volontär an der Rotkreuz-Kinder-Klinik Würzburg.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe. Ein mir früher zugeteiltes Thema habe ich ordnungsgemäß zurückgegeben.

Josef Hildenbrand

RUDOLF DAENR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTEINSTR. 3